

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA



TESIS DOCTORAL

ESTIMACIÓN DEL ÍNDICE DE BRESLOW DEL MELANOMA

MALIGNO A PARTIR DE PARÁMETROS CLÍNICOS Y

DERMATOSCÓPICOS

Autora: Laura Francés Rodríguez

Directores: Dr. José Bañuls Roca

Dr. Pedro Zaballos Diego

Alicante 2017

INTRODUCCIÓN	9
1 DEFINICIÓN.	9
2 EPIDEMIOLOGÍA.	9
3 DIAGNÓSTICO CLÍNICO DEL MELANOMA.	10
4 DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DEL MELANOMA.	11
.....4.1 <i>Tipos histológicos de melanoma.</i>	11
.....4.1.1 Melanoma de extensión superficial (MES).	11
.....4.1.2 Melanoma léntigo maligno (LMM).	12
.....4.1.3 Melanoma acrolentiginoso (MAL).	12
.....4.1.4 Melanoma nodular (MN).	12
.....4.2 <i>Parámetros histológicos de melanoma.</i>	13
.....4.2.1 Profundidad de la invasión.	13
.....4.2.2 Ulceración.	13
.....4.2.3 Índice mitótico.	14
.....4.2.4 Regresión tumoral.	14
.....4.2.5 Biopsia del ganglio centinela (BSGC).	14
.....4.3 <i>Clasificación del melanoma cutáneo por estadios. American Joint Committee on Cancer (AJCC).</i>	15
.....4.3.1 Versión final de la clasificación por estadios 2009 de la American Joint Comité on Cancer (AJCC).	16
.....4.3.2 Versión final de la clasificación por estadios 2017 de la American Joint Comité on Cancer (AJCC).	17
5 DIAGNÓSTICO MOLECULAR DEL MELANOMA.	19
6 ECOGRAFÍA.	20
7 MICROSCOPIA CONFOCAL.	21
8 DERMATOSCOPIA.	22
.....8.1 <i>Definición.</i>	22
.....8.2 <i>Dermatoscopia e histología.</i>	23
.....8.3 <i>Algoritmos para el diagnóstico de melanoma en dermatoscopia</i>	23
.....8.3.1 Método de diagnóstico dermatoscópico en 2 etapas.	24

.....8.3.2	Algoritmo cualitativo. Análisis de patrones	25
.....8.3.3	Algoritmos semicuantitativos.	26
.....8.3.3.1	Regla del ABCD (Metodo de Stolz).	26
.....8.3.3.2	Método de Menzies	27
.....8.3.3.3	Regla de los 3 puntos	27
.....8.3.3.4	Lista de los 7 puntos de Argenziano revisada.	28
.....8.3.3.5	Algoritmo Cash	28
.....8.4	<i>Dermatoscopia en el diagnóstico del melanoma</i>	29
.....8.4.1	Dermatoscopia del melanoma de extensión superficial.	30
.....8.4.2	Dermatoscopia del léntigo maligno melanoma.	54
.....8.4.3	Dermatoscopia del melanoma nodular.	55
.....8.4.4	Dermatoscopia del melanoma amelanótico.	56
.....8.4.5	Dermatoscopia del melanoma desmoplásico.	57
.....8.5	<i>Lenguaje metafórico versus lenguaje descriptivo en dermatoscopia.</i>	58
.....8.6	<i>Reproductibilidad y validez de los signos básicos en dermatoscopia</i>	58
.....8.7	<i>Papel de la dermatoscopia en la estimación preoperatoria del índice de Breslow.</i>	59
	JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	64
1	JUSTIFICACIÓN.	64
2	HIPÓTESIS	64
3	OBJETIVOS	65
	PACIENTES Y MÉTODO	67
1	ÁMBITO DEL ESTUDIO.	67
2	DISEÑO DEL ESTUDIO.	67
3	SUJETOS DEL ESTUDIO.	67
.....3.1	<i>Criterios de inclusión</i>	67
.....3.2	<i>Criterios de exclusión.</i>	68
.....3.3	<i>Estrategia de recogida de información.</i>	68
4	DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.	70

.....4.1	<i>Variables de identificación.</i>	70
.....4.2	<i>Variables explicativas.</i>	70
.....4.2.1	<i>Variables epidemiológicas.</i>	70
.....4.2.2	<i>Variables clínicas.</i>	70
.....4.2.3	<i>Variables dermatoscópicas.</i>	71
.....4.2.4	<i>Variables histológicas.</i>	73
5	ASPECTOS ÉTICOS Y CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS.	74
6	ANÁLISIS DE LOS DATOS	75
.....6.1	<i>Etapa previa: Estudio piloto</i>	75
.....6.2	<i>Etapa 1. Estudio descriptivo global.</i>	76
.....6.2.1	<i>Examen de la distribución de las variables continuas</i>	76
.....6.2.2	<i>Análisis descriptivo de las variables clínica, epidemiológicas, dermatoscópicas e histológicas.</i>	76
.....6.3	<i>Etapa 2. Establecer si existe asociación entre el índice de Breslow y el resto de las variables (clínicas, epidemiológicas, dermatoscópicas e histológicas).</i>	76
.....6.4	<i>Etapa 3. Establecer si existe relación entre las variables clínicas, epidemiológicas e histológicas, con las variables dermatoscópicas.</i>	77
.....6.5	<i>Etapa 4. Estudio de regresión lineal. Estudio del peso relativo de cada una de las variables clínicas y dermatoscópicas con el índice de Breslow cuando interaccionan en conjunto.</i>	77
.....6.6	<i>Etapa 5. Construcción de un árbol de decisión para predicción del índice de Breslow a partir de criterios clínicos y dermatoscópicos del melanoma.</i>	78
.....6.7	<i>Etapa 6. Estudio de regresión logística. Cálculo de OR de las variables clínicas y dermatoscópicas para la predicción del índice de Breslow.</i>	81
.....6.8	<i>Etapa 7. Segunda validación del algoritmo de predicción del índice de Breslow con una muestra adicional de melanomas.</i>	83
	RESULTADOS	84
1	ETAPA PREVIA: ESTUDIO PILOTO.	84
.....1.1	<i>Análisis de consistencia intraobservador.</i>	84
2	ETAPA 1: ESTUDIO DESCRIPTIVO GLOBAL.	88

.....2.1	<i>Análisis de distribución de las variables continuas.</i>	88
.....2.2	<i>Análisis descriptivo de las variables clínicas, epidemiológicas, dermatoscópicas e histológicas.</i>	90
3	ETAPA 2. ESTABLECER SI EXISTE ASOCIACIÓN ENTRE EL ÍNDICE DE BRESLOW Y EL RESTO DE LAS VARIABLES (CLÍNICAS, EPIDEMIOLOGICAS, DERMATOSCÓPICAS E HISTOLÓGICAS).	94
4	ETAPA 3. ESTABLECER SI EXISTE RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES CLÍNICAS, EPIDEMIOLOGICAS E HISTOLÓGICAS CON LAS VARIABLES DERMATOSCÓPICAS.	129
5	ETAPA 4. ESTUDIO DE REGRESIÓN LINEAL. ESTUDIO DEL PESO RELATIVO DE CADA UNA DE LAS VARIABLES CLÍNICAS Y DERMATOSCÓPICAS CON EL ÍNDICE DE BRESLOW CUANDO INTERACCIONAN EN CONJUNTO.	177
.....5.1	<i>Regresión lineal entre las variables clínicas y dermatoscópicas y el IB.</i>	177
.....5.1.1	Regresión lineal entre IB y variables clínicas.	177
.....5.1.2	Regresión lineal entre IB y variables dermatoscópicas.	178
.....5.1.3	Regresión lineal entre las variables clínicas y dermatoscópicas y el índice de Breslow, de manera conjunta.	178
6	ETAPA 5. CONSTRUCCIÓN DE UN ÁRBOL DE DECISIÓN PARA PREDICCIÓN DEL ÍNDICE DE BRESLOW A PARTIR DE CRITERIOS CLÍNICOS Y DERMATOSCÓPICOS DEL MELANOMA.	179
.....6.1	<i>Random Forest para la variable IB segmentado según la clasificación AJCC 2017</i>	179
.....6.1.1	Evaluación de la importancia de las variables.	179
.....6.1.2	Matriz resultante del análisis de Random forest (análisis de todos los árboles posibles).	182
.....6.1.3	Árbol.	182
.....6.2	<i>Random Forest para la variable IB segmentado según la clasificación AJCC 2009.</i>	190
.....6.2.1	Evaluación de la importancia de las variables.	190
.....6.2.2	Matriz resultante del análisis de Random forest (análisis de todos los árboles posibles).	193
.....6.2.3	Árbol.	193
7	ETAPA 6. ESTUDIO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA. CALCULO DE OR DE LAS VARIABLES CLÍNICAS Y DERMATOSCÓPICAS PARA LA PREDICCIÓN DEL ÍNDICE DE BRESLOW.	199
.....7.1	<i>Modelo para caracterizar a los melanomas in situ (MIS) frente a los melanomas invasores.</i>	199
.....7.2	<i>Modelo para caracterizar a los melanomas con IB menor de 0.8 mm frente a los melanomas con IB igual mayor de 0.8 mm.</i>	201
.....7.3	<i>Modelo para caracterizar a los melanomas con IB menor o igual de 2 mm frente a los melanomas con IB mayor de 2 mm.</i>	203

8	ETAPA 7. SEGUNDA VALIDACIÓN DEL ALGORITMO DE PREDICCIÓN DEL ÍNDICE DE BRESLOW CREADO POR EL ÁRBOL DE DECISIÓN CON UNA MUESTRA ADICIONAL DE MELANOMAS.	205
.....8.1	<i>Comprobación del árbol según la clasificación AJCC 2017.</i>	205
.....8.2	<i>Comprobación del árbol según la clasificación AJCC 2009.</i>	206
DISCUSIÓN		207
1	EL MOTIVO DE LA INVESTIGACIÓN.	207
2	DISCUSIÓN DEL MÉTODO.	208
.....2.1	<i>Viabilidad de proyecto.</i>	208
.....2.2	<i>Consistencia del proceso de recogida de datos.</i>	209
.....2.3	<i>Control de sesgos y limitaciones del estudio.</i>	209
.....2.4	<i>Discusión de los criterios de selección.</i>	210
3	DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.	211
.....3.1	<i>Etapa previa: Estudio piloto.</i>	211
.....3.2	<i>Etapa 1. Estudio descriptivo global.</i>	212
.....3.2.1	Variables clínicas.	212
.....3.2.2	Variables dermatoscópicas.	213
.....3.2.3	Variables histológicas.	215
.....3.3	<i>Etapa 2. Establecer si existe asociación entre el índice de Breslow y el resto de las variables (clínicas, epidemiológicas, dermatoscópicas e histológicas).</i>	216
.....3.3.1	Estudio del IB con las variables clínicas y epidemiológicas.	216
.....3.3.2	Estudio del IB con las variables dermatoscópicas.	219
.....3.3.2.1	Patrón global e IB.	219
.....3.3.2.2	Retículo e IB.	221
.....3.3.2.3	Retículo invertido e IB.	221
.....3.3.2.4	Estructuras cristalinas e IB.	222
.....3.3.2.5	Glóbulos y puntos e IB.	224
.....3.3.2.6	Rosetas e IB.	224
.....3.3.2.7	Manchas de pigmento e IB.	225

.....3.3.2.8	Hipopigmentación focal e IB.	225
.....3.3.2.9	Estructuras vasculares e IB.	225
.....3.3.2.10	Tipo de regresión presente e IB.	227
.....3.3.2.11	Velo azul-gris e IB.	227
.....3.3.2.12	Áreas azules e IB.	228
.....3.3.2.13	Áreas rojo-lechosas e IB.	228
.....3.3.2.14	Áreas poligonales gruesas grises e IB.	229
.....3.3.2.15	Proyecciones radiales e IB.	230
.....3.3.2.16	Ulceración e IB.	231
.....3.3.3	Etapa 3. Establecer si existe relación entre las variables clínicas, epidemiológicas e histológicas, con cada una de las variables dermatoscópicas.	232
.....3.3.4	Etapa 4. Estudio de regresión lineal. Estudio del peso relativo de cada una de las variables clínicas y dermatoscópicas con el índice de Breslow cuando interaccionan en conjunto.	235
.....3.3.5	Etapa 5. Construcción de un árbol de decisión para predicción del índice de Breslow a partir de criterios clínicos y dermatoscópicos del melanoma.	237
.....3.3.5.1	Variables clínicas incluidas en el árbol.	237
.....3.3.5.2	Variables dermatoscópicas incluidas en el árbol.	238
.....3.3.5.3	Validez del árbol en la predicción del IB.	241
.....3.3.6	Etapa 6. Estudio de regresión logística. Calculo de OR de las variables clínicas y dermatoscópicas para la predicción del índice de Breslow.	244
.....3.3.6.1	Modelo para caracterizar a los melanomas in situ (MIS) frente a los melanomas invasores.	244
.....3.3.6.2	Modelo para caracterizar a los melanomas con IB menor de 0.8 mm frente a los melanomas con IB igual mayor de 0.8 mm.	245
.....3.3.6.3	Modelo para caracterizar a los melanomas con IB menor o igual de 2 mm frente a los melanomas con IB mayor de 2 mm.	245
.....3.3.7	Etapa 7. Segunda validación del algoritmo de predicción del índice de Breslow creado por el árbol con una muestra adicional de melanomas.	246
	FUTURAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN	247
	CONCLUSIONES	248

ANEXOS	250
BIBLIOGRAFIA	261



INTRODUCCIÓN

1 DEFINICIÓN.

El melanoma es un tumor maligno originado a partir de los melanocitos. Los melanocitos son células productoras de melanina que durante el desarrollo embrionario migraron desde la cresta neural hasta la piel y mucosas así como a los otros diversos tejidos de origen ectodérmico (ojos, SNC, mesenterio y oído interno)¹. Se trata de un tumor cutáneo biológicamente agresivo con alta tasa de mortalidad: aunque sólo representa el 4 % de todos los tumores malignos de la piel, es el responsable de 75% de las muertes atribuidas al cáncer de este órgano². Sin embargo, cuando el diagnóstico se realiza de manera muy temprana, el pronóstico es favorable con poca probabilidad de diseminación sistémica. Por este motivo, es fundamental mejorar la calidad de las herramientas y técnicas diagnósticas de detección de melanoma en fases iniciales.

2 EPIDEMIOLOGÍA.

El melanoma es uno de los 10 tumores malignos más frecuentes en el mundo occidental. Esta neoplasia está creciendo de manera exponencial entre un 3 % y un 7 % en todo el mundo³. La incidencia del melanoma varía geográficamente, probablemente influenciado por el fototipo poblacional y la exposición solar; siendo Australia y nueva Zelanda los países con la incidencia más elevada³. Por lo contrario, nuestro país presenta una de las tasas más bajas de incidencia y mortalidad de Europa⁴. A pesar de la menor incidencia, se trata de una de las enfermedades de mayor auge en España, con un incremento de la tasa de incidencia del 181,3 % en varones y del 205,3 % en mujeres⁴. Según los datos publicados por el centro nacional de epidemiología

(Instituto de Salud Carlos III), la incidencia anual de melanoma en España se sitúa en una tasa anual ajustada a la población europea de 6,14 en hombres y 7,26 en mujeres por 100.000 habitantes⁵.

3 DIAGNÓSTICO CLÍNICO DEL MELANOMA.

En 1985 la Escuela de Medicina de la Universidad de Nueva York, ideó una regla nemotécnica denominada “regla ABCD” para facilitar a los clínicos e incluso a la población general, la detección de lesiones melanocíticas malignas de manera más temprana⁶. Los 4 ítems de esta sencilla regla fueron inicialmente los siguientes: Asimetría de la lesión, Bordes irregulares, cambio de Color y Diámetro >6 mm. Posteriormente se agregó a la regla la letra E de “Evolving” o “cambio” en la lesión⁷. Este método aumentó la sensibilidad del diagnóstico clínico de un 57 % a un 90 % y a su vez aumentó la especificidad de un 59 % a un 90%⁶. Sin embargo, estudios posteriores reconocieron la falta de utilidad en la detección precoz, ya que la regla se cumplía cuando los melanomas estaban ya en fases avanzadas⁸.

4 DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DEL MELANOMA.

A pesar de todos los avances diagnósticos en el campo del melanoma, la histología sigue siendo la prueba *Gold standard*, ya que en primer lugar, es la única técnica que permite asegurar la exéresis completa del tumor, y en segundo lugar, del estudio de la pieza histológica también se extraen factores pronósticos que guían la actuación posterior del clínico en cada caso (ampliación de márgenes, realización de técnica de ganglio centinela..., etc).

Según la clasificación actual del melanoma (OMS), se reconocen cuatro variedades clínico-patológicas principales de melanoma cutáneo: el melanoma extensivo superficial (MES), el melanoma lentigo maligno (MLM), el melanoma acrolentiginoso (MAL) y el melanoma nodular (MN). Se describen, asimismo, otras variantes clínicas menos frecuentes: el melanoma amelanótico, el melanoma polipoideo (o pedunculado), el melanoma verrugoso (de novo), el melanoma desmoplásico, el melanocitoma epiteliode pigmentado, el melanoma “tipo animal”, entre otros. La importancia de reconocer las diferentes variedades clínico-patológicas, radica en que tienen diferente pronóstico.

.....4.1 Tipos histológicos de melanoma.

.....4.1.1 Melanoma de extensión superficial (MES).

Es el tipo histológico más frecuente de melanoma (60 - 70% de los melanomas)⁹. Más frecuente en la edad media de la vida (40 – 50 años), con preferencia por la parte alta de la espalda en los hombres y en las piernas de las mujeres, asociada a exposición solar intermitente. Su aspecto clínico es el de una placa de arquitectura irregular y de color heterogéneo (múltiples colores en la misma lesión). Es de crecimiento relativamente lento y de pronóstico intermedio, comparado con los otros tipos de melanomas cutáneos.

.....4.1.2 Melanoma léntigo maligno (LMM).

Corresponde al 5 – 8 % de los melanomas⁹. Se presenta a edades más avanzadas que el MES (60 - 70 años). Se presenta en zonas habitualmente con exposición solar crónica y fotoenvejecimiento, con especial predilección por la cara. Se expresa como una mácula mal delimitada de varias tonalidades marronáceas, que crece muy lentamente (a veces más de 10 años). Tiene un pronóstico excelente en las fases iniciales.

.....4.1.3 Melanoma acrolentiginoso (MAL).

Corresponde al 10 % de los melanomas en la raza blanca y casi el 50 % de los melanomas en la población de razas amarilla y negra, afectando en mayor medida a la sexta década de la vida⁹. Se presenta en palmas, plantas, falanges terminales y mucosas (bucal, anal y genital) como una mácula de varios colores y bordes mal definidos. El melanoma del aparato ungueal suele expresarse clínicamente en su fase temprana como una tenue pigmentación pardo-negrizca en la piel periungueal proximal (signo de Hutchinson) o como una mancha negra lineal a lo largo de la lámina ungueal (melanoniquia longitudinal). El pronóstico de este tipo histológico es malo.

.....4.1.4 Melanoma nodular (MN).

Corresponde al 10-15% de los melanomas⁹. Compromete a personas entre los 50 y 60 años, y es más frecuente en varones. Suele presentarse en la cabeza, el cuello y el tronco como un nódulo redondeado de superficie lisa y muchas veces friable, con tendencia al sangrado y a la ulceración. El melanoma nodular se puede presentar rosado o sin color (melanoma “amelanótico”), lo que puede dificultar su diagnóstico precoz. Este tipo histológico tiene mal pronóstico.

.....4.2 Parámetros histológicos de melanoma.

.....4.2.1 Profundidad de la invasión.

- Niveles de Clark (forma cualitativa): Descritos por el patólogo Wallace Clark, detalla en forma cualitativa el nivel de invasión en las distintas capas de la piel. En el nivel de Clark I, el cáncer se encuentra solo en la epidermis. En el nivel de Clark II, el cáncer se ha comenzado a diseminar hacia la dermis papilar (capa superior de la dermis). En el nivel de Clark III, el cáncer se ha diseminado a través de la dermis papilar hacia la conexión papilar-reticular dérmica pero no hacia la dermis reticular (capa inferior de la dermis). En el nivel de Clark IV, el cáncer se ha diseminado hacia la dermis reticular. En el nivel de Clark V, el cáncer se ha diseminado hacia el tejido subcutáneo.

- Niveles de de Breslow o **Índice de Breslow (IB)** (forma cuantitativa): Definidos en 1970 por el patólogo Alexander Breslow¹⁰, aportan información cuantitativa sobre la profundidad de invasión del tumor, medida en milímetros mediante un micrómetro ocular, a partir del estrato granuloso de la epidermis hasta el punto más profundo del compromiso tumoral en las distintas capas de la piel. Si la lesión está ulcerada, la medición se realiza desde el punto más superficial de la lesión donde se encuentren células de melanoma viables hasta la profundidad del tumor.

.....4.2.2 Ulceración.

Definida como la ausencia de epidermis intacta en la superficie de un melanoma primario. Está presente en aproximadamente el 6 % de los tumores < 1 mm y en el 63 % de los tumores

> 4 mm . Se cree que su valor pronóstico toma importancia en lesiones de espesor intermedio (T2 y T3)¹¹.

.....4.2.3 Índice mitótico.

Se define como coeficiente del N° de células en mitosis / N° total de células x mm² (por convención el milímetro cuadrado, representado por 6 a 7 campos de gran aumento –ocular 10x y objetivo 40x-). Un recuento superior o igual a 1 por milímetro cuadrado, es un poderoso factor pronóstico adverso en melanoma. Aceptado actualmente como factor pronóstico independiente; algunos autores le atribuyen mayor importancia que la ulceración como factor pronóstico¹¹.

Según la versión del AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) de 2009¹², el índice de Breslow, la presencia de ulceración y el índice mitótico (> 1 mitosis / mm²) son factores pronósticos independientes, sobre todo en estadios localizados (I y II). En la nueva clasificación de 2017, aunque el recuento de las mitosis sigue siendo un factor pronóstico importante, deja de reflejarse en la estadificación, como seguidamente explicaremos.

.....4.2.4 Regresión tumoral.

Se define como la presencia de un infiltrado linfocitario o fibrosis que ha sustituido a las células tumorales en la pieza histológica. Es importante reconocer que este hecho puede subestimar el espesor del IB del melanoma. La mayoría de los autores concuerdan en que sería factor de peor pronóstico¹¹.

.....4.2.5 Biopsia del ganglio centinela (BSGC).

Se fundamenta en el siguiente principio: el primer lugar anatómico de metástasis de melanoma son los ganglios linfáticos regionales, y el tumor va infiltrando los ganglios por

orden según la proximidad de cada ganglio al tumor primario. El primer ganglio que encuentra el melanoma en su fase de diseminación es el llamado “ganglio centinela”, y su estudio ha demostrado en ensayos clínicos las siguientes ventajas ¹³⁻¹⁶: ser excelente como factor pronóstico, ser útil para la estadificación del melanoma cutáneo y para identificar pacientes para tratamiento adyuvante, prolongar la sobrevida libre de enfermedad. Sin embargo, la biopsia de ganglio centinela no ha demostrado modificar la sobrevida global.

La biopsia de ganglio centinela está indicada en pacientes N0 con: IB \geq 1mm ó IB < 1mm con factores de mal pronóstico, ulceración o índice mitótico \geq 1 x mm². En la clasificación de la AJCC de 2009 se recomienda la realización de la BSGC a los pacientes con melanomas a partir del estadio IB¹².

Existen otros parámetros histológicos importantes como las metástasis ganglionares o a distancia, fase de crecimiento del tumor...etc., que no reflejamos por no formar parte del objetivo de este trabajo.

.....4.3 Clasificación del melanoma cutáneo por estadios. American Joint Committee on Cancer (AJCC).

El sistema de estadificación TNM es un sistema que se usa para describir tanto el volumen tumoral como la diseminación de todos los tipos de cáncer en el cuerpo de un paciente, mediante las letras TNM. La letra T describe el tamaño del tumor y la diseminación del cáncer hacia el tejido cercano; la letra N describe la diseminación del cáncer hasta los ganglios linfáticos cercanos y la letra M describe las metástasis (diseminación del cáncer hacia otras partes del cuerpo). El *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) y la *International Union Against Cancer* (UICC) crearon este sistema y se encargan de actualizarlo.

.....4.3.1 Versión final de la clasificación por estadíos 2009 de la American Joint Comiteé on Cancer (AJCC).

Esta es la clasificación¹² que se ha estado usando en los últimos años, vigente hasta el momento de la publicación de la nueva versión de 2017, posteriormente desarrollada en el siguiente apartado. La clasificación por estadíos se refleja en el **Anexo I**.

Consideraciones sobre la clasificación:

- Las gradaciones del espesor tumoral o IB son $\leq 1\text{mm}$, 1-2 mm, 2-4 mm, y $\geq 4\text{mm}$.
- En pacientes con enfermedad localizada, el espesor tumoral, la tasa de mitosis y la ulceración constituyeron los factores de pronóstico más relevantes. Se elimina los niveles de invasión (Clark) como criterio primario para definir grado.
- Recidiva local, satelitosis y metástasis en tránsito se clasifican dentro de enfermedad regional III porque tienen un pronóstico similar.
- Las micrometástasis se diagnostican después de la biopsia del ganglio centinela. Las macrometástasis son definidas como metástasis ganglionares clínicamente detectables y confirmadas histológicamente. El tamaño de los ganglios deja de tener valor y se sustituye por el número de ganglios afectados. A efectos de estadificación, todos los pacientes con compromiso microscópico ganglionar se clasificaron como estadio III, incluyendo las metástasis diagnosticadas por inmunohistoquímica.
- El nivel de LDH se usa para definir la categoría de las metástasis.
- Las metástasis viscerales tienen peor pronóstico que las no viscerales (piel, subcutáneo, ganglios alejados).

- En pacientes con metástasis sin evidencia de tumor primario es difícil asignar un estadio determinado. Si la metástasis es ganglionar o dérmica localizada se puede presumir que el primario es regional (estadio III); toda otra localización metastásica debería ser clasificada como Estadio IV.

.....4.3.2 Versión final de la clasificación por estadíos 2017 de la American Joint Comité on Cancer (AJCC).

A continuación se detallan los principales cambios que se proponen para la nueva clasificación por estadíos del melanoma cutáneo. La nueva clasificación por estadíos se refleja en el **Anexo II**.

Consideraciones sobre la clasificación:

- Todas las categorías T de tumor se mantienen, pero T1 es subcategorizado por estratos a partir del punto de corte de 0,8 mm.

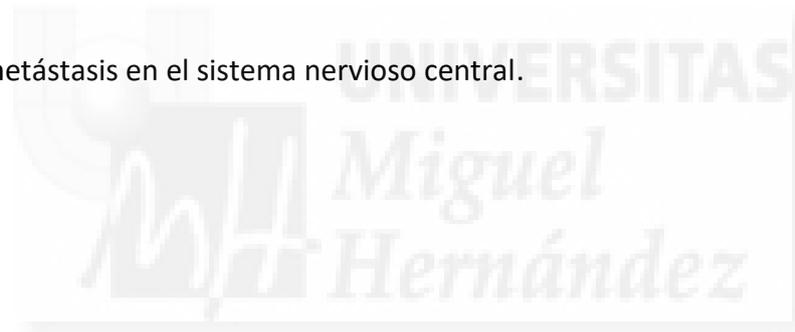
- La tasa de mitosis desaparece del estadio T1, pero permanece como factor pronóstico importante para todos los pacientes T1 - T4.

- T0 significa tumor de origen desconocido. Tis significa tumor in situ. Tx significa que el grosor no se puede medir.

- Se recomienda reflejar el índice de Breslow con redondeo de un solo decimal, sobre todo cuando los tumores tienen > 1 mm de IB.

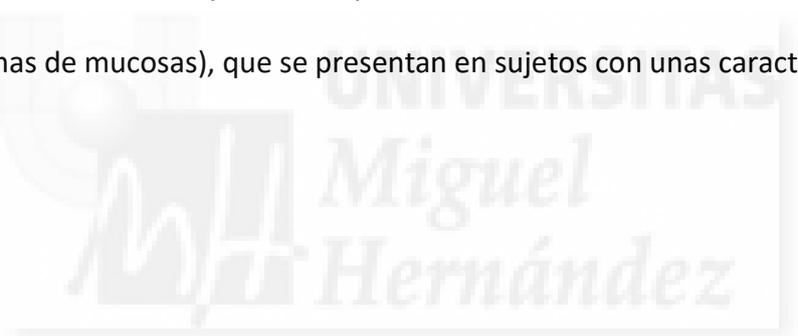
- Las metástasis clínicas ocultas se refieren a metástasis microscópicas que corresponderían a estadíos I y II con metástasis linfáticas, mientras las metástasis detectadas clínicamente pasarían directamente a corresponder a un estadio III.

- La carga tumoral del ganglio centinela se considera como un factor pronóstico regional que se debe recoger de todos los pacientes con ganglio centinela positivo, pero no determina las categorías N.
- Microsatélites, satélites y metástasis en tránsito se caracterizan con N1c, N2c y N3c, basados en el número de ganglios linfáticos.
- La afectación extranodal extensa no se usa en la clasificación N pero se mantiene el mazacote ganglionar.
- Las metástasis se dividen en subcategorías según el sitio anatómico y la elevación o no de la enzima LDH.
- M1d define metástasis en el sistema nervioso central.



5 DIAGNÓSTICO MOLECULAR DEL MELANOMA.

Además de los avances en las técnicas de inmunohistoquímica con la aparición de nuevos marcadores, existen otras nuevas técnicas moleculares que permiten la caracterización de las neoplasias. Actualmente se pueden detectar pérdidas o ganancias cromosómicas de los melanomas (mediante hibridación genómica comparada e hibridación in situ con sondas marcadas con inmunofluorescencia), e incluso mutaciones genéticas puntuales en genes de la vía de las Mitogen- Activated Protein Kinases (MAPK) como BRAF, NRAS, CKIT y GNAQ¹⁷. En el año 2005 Curtin y cols.¹⁸ describieron que cada una de dichas alteraciones genéticas se asocian con mayor frecuencia a un subtipo determinado de melanomas (melanomas sobre piel con exposición solar crónica, sobre piel con exposición solar intermitente, desarrollados en piel acral o melanomas de mucosas), que se presentan en sujetos con unas características clínicas distintivas.



6 ECOGRAFÍA.

La ecografía cutánea es una técnica que resulta muy útil en el diagnóstico del melanoma. Una de sus principales utilidades es la detección de adenopatías patológicas de la enfermedad locorregional. Sin embargo, también se ha mostrado útil en la detección y caracterización del melanoma primario y de las metástasis subcutáneas no palpables o de difícil acceso. Además, la ecografía modo Doppler es un método muy adecuado para valorar la vascularización tumoral¹⁹. Desde el punto de vista ecográfico, el melanoma se presenta como una lesión hipoeoica y homogénea bien definida y localizada en la dermis. Las características ecográficas del melanoma permiten identificarlo con una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 33 %²⁰.

En cuanto al estudio del grosor tumoral (estimación del IB) con esta técnica, existe una correlación histológica-ecográfica por encima del 88 % cuando se usan sondas de 20 Mhz, pero los resultados obtenidos en los estudios no son comparables debido a la diversidad de los equipos ecográficos utilizados y las lesiones estudiadas. La principal desventaja de la ecografía para medición del grosor tumoral es que tiende a sobreestimar dicha medición con respecto a la histología: una probable hipótesis para explicar este hecho es la tendencia a la retracción de la pieza después de la exéresis y la interpretación errónea (como parte del tumor) del infiltrado, la regresión y la lesión melanocítica benigna acompañantes. El problema podría solucionarse usando sondas de 7,5 Mhz, con el inconveniente de no poder profundizar más allá de los 3 mm^{21,22,23}.

Otro inconveniente a tener en cuenta es la falta de accesibilidad para muchos profesionales a esta técnica por el elevado coste del aparataje y que se requiere un entrenamiento específico en esta nueva técnica diagnóstica.

7 MICROSCOPIA CONFOCAL.

La microscopía confocal es una técnica emergente que se fundamenta en el uso de un sistema de láser de baja potencia para la obtención de imágenes in vivo con una penetración que alcanza la dermis papilar y con resolución a nivel celular. La mayor ventaja de esta técnica es la oportunidad única que ofrece para evaluar in vivo la morfología cutánea; esta “biopsia virtual” ahorra la necesidad de extirpar una lesión, y aunque una biopsia o una extirpación no son procedimientos complejos, los costes asociados a su análisis histopatológico y la morbilidad derivada son aspectos que resultan importantes desde la perspectiva de los servicios de salud y del paciente²⁴.

Esta técnica alcanza una sensibilidad mayor y una especificidad similar a la dermatoscopia logrando una sensibilidad del 97,3 % y una especificidad del 83 % respectivamente²⁵. A pesar de ello, al ser una técnica que requiere un entrenamiento especial y mayor tiempo para su ejecución, no puede ser utilizada para una primera aproximación al diagnóstico, sino para lesiones que resulten equívocas a la dermatoscopia²⁶. Una limitación técnica del equipo de MCR es la profundidad que alcanza el láser, incapaz de sobrepasar la dermis papilar, por lo que ni la profundidad de invasión de un tumor ni los procesos de la dermis reticular se pueden evaluar de manera fiable²⁴⁻²⁵.

8 DERMATOSCOPIA.

.....8.1 Definición.

La dermatoscopia es una técnica diagnóstica no invasiva, de fácil aplicación, económica y fiable que permite detectar estructuras de la piel submacroscópicas que tienen una correlación histopatológica directa²⁶. La precisión en el diagnóstico clínico a simple vista de las lesiones pigmentadas está limitada tanto por la fisiología del ojo humano como por las propiedades ópticas de la piel. Así, desde hace siglos se han utilizado técnicas e instrumentos que mejoran la inspección con el ojo “desnudo”, bien aumentando el tamaño de la imagen (con lentes de aumento), o bien disminuyendo las alteraciones que sufre la luz al incidir sobre la piel (con la diascopia)²⁷⁻²⁸.

Actualmente, se emplean tres tipos de instrumentos básicos para la exploración dermatoscópica: el microscopio portátil (dermatoscopio), el estereomicroscopio quirúrgico binocular y portátil y los equipos de dermatoscopia digital²⁸. De todos ellos, los más utilizados, desde que fueron creados por Braun Falco y cols.²⁹ son los dermatoscopios manuales. Estos instrumentos han supuesto un gran avance, pues permiten el examen dermatoscópico en la práctica clínica diaria.

Por otro lado, hay dos métodos de dermatoscopia, no polarizado y de polarización cruzada; ambos son percibidos para dar diferencias visuales en características de la lesión. El dermatoscopio no polarizado revela características superficiales y en el caso de la dermatoscopia polarizada la lente filtra la luz que es reflejada en múltiples direcciones desde la superficie cutánea rugosa, permitiendo el paso de la luz en una dirección, evitando así el reflejo del estrato córneo y mostrando así las estructuras más profundas³⁰⁻³². Otra manera para observar estructuras profundas sin utilizar luz polarizada es el método de inmersión en

un medio fluido (se recomienda el etanol al 70 %). Para ello aplica sobre la piel un líquido de interfase y se coloca encima un cristal pulimentado. Así se hace translúcida la capa superficial epidérmica, siendo la luz reflejada por las estructuras subcutáneas³⁰.

.....8.2 Dermatoscopia e histología.

Los diversos parámetros y estructuras observados en dermatoscopia presentan una estrecha relación con los parámetros histológicos²⁶. Es por ello que la dermatoscopia y la histopatología convencional permiten el análisis de los tumores cutáneos de una forma distinta y complementaria. Mientras que las secciones histológicas muestran una sección en el plano vertical, las imágenes dermatoscópicas ofrecen una visión horizontal de toda la lesión. Por este motivo, existe una cierta dificultad en la obtención de una exacta correlación dermatoscópico-histopatológica²⁸. En el **Anexo III** se describe la correlación histológica de los principales hallazgos dermatoscópicos.

.....8.3 Algoritmos para el diagnóstico de melanoma en dermatoscopia

En 1987 Pehamberger³³ realizó un estudio y describió las diferentes características de las lesiones pigmentadas: presencia de diferentes colores, la intensidad de la pigmentación, la morfología, la regularidad, los márgenes y la superficie. Así, consiguió establecer patrones que diferenciaban las lesiones benignas de las malignas. De este modo surgió el germen de los posteriores algoritmos diagnósticos que facilitan la diferenciación y el diagnóstico dermatoscópico en la práctica clínica diaria.

En el “*Consensus Net Meeting of Dermoscopy*” (CNMD) celebrado en el año 2000³⁴, se analizaron de forma exhaustiva todos los algoritmos diagnósticos descritos hasta el momento en dermatoscopia, modificándose y estableciéndose la validez de cada uno. De todos ellos, el análisis de patrones supuso el método más completo de diagnóstico por dermatoscopia. Este

método presenta la mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico del melanoma en manos de personal entrenado.

.....8.3.1 Método de diagnóstico dermatoscópico en 2 etapas.

El método diagnóstico en dos etapas es el algoritmo en el que se basa el diagnóstico diferencial en dermatoscopia. Este procedimiento es el aceptado por la inmensa mayoría de los grupos de trabajo en todo el mundo y fue avalado por el (CNMD)³⁴.

El método diagnóstico en 2 etapas permite evaluar dermatoscópicamente una lesión pigmentada que debe ser previamente considerada en el contexto clínico del paciente que la posee. Una vez ha sido evaluada la información clínica relevante del paciente y la descripción clínica del tumor, se procede a la evaluación dermatoscópica de la siguiente manera:

-Primera etapa: lo primero es discernir si nos encontramos ante una lesión melanocítica o no melanocítica. En primer lugar, evaluaremos la presencia de una serie de estructuras y patrones propios de los tumores melanocíticos para etiquetarla de lesión melanocítica. Clasificaremos la lesión como melanocítica si presenta alguna de las siguientes estructuras dermatoscópicas: retículo pigmentado / pseudoretículo pigmentado, agregados de glóbulos, extensiones, pigmentación azul homogénea, o patrón paralelo en el caso de lesiones de localización palmoplantar. La ausencia de estas estructuras nos sitúa ante la posibilidad de que se trate de una lesión no melanocítica. En este caso debemos evaluar la presencia de una serie de criterios diagnósticos específicos de las diversas lesiones no melanocíticas (carcinoma basocelular, queratosis seborreica, dermatofibroma, hemangioma...). Finalmente, la ausencia de criterios de lesión no melanocítica debe inducirnos a pensar de nuevo en el diagnóstico de lesión melanocítica para evitar dejar de diagnosticar un melanoma (melanomaacrómico, melanoma

hipopigmentado, melanoma con extensa regresión). La primera etapa se representa en el

Anexo IV.

-Segunda etapa: si en la primera etapa se concluye que la lesión es melanocítica, procederemos a la segunda etapa del algoritmo diagnóstico, en la que debemos discernir la naturaleza benigna o maligna de dicha lesión melanocítica. Para ello podemos aplicar diferentes algoritmos diagnósticos que han sido diseñados para ese fin como el análisis de patrones, la regla del ABCD en dermatoscopia, la regla de los 3 puntos, la lista de los 7 puntos o el método de Menzies (estos algoritmos se describen a continuación). Cada uno de estos métodos ofrece ventajas y algunos inconvenientes y cada dermatoscopista puede elegir uno de ellos durante su aprendizaje. En general, se recomienda el análisis de patrones cuando el dermatoscopista tiene cierta experiencia.

Por tanto, este procedimiento en dos etapas nos conduce al diagnóstico de la lesión y nos permite elaborar una decisión clínica (biopsia / exéresis, seguimiento digital, control clínico, o que no requiere seguimiento médico).

.....8.3.2 Algoritmo cualitativo. Análisis de patrones

Se valoran la presencia o ausencia de diferentes estructuras dermatoscópicas con diferente peso diagnóstico a favor o en contra del diagnóstico de melanoma. En el Anexo II se describen estas estructuras y su significado. El análisis de patrones se representa en el **Anexo V.**

.....8.3.3 Algoritmos semicuantitativos.

.....8.3.3.1 Regla del ABCD (Metodo de Stolz).

Desarrollado por Stolz y cols.³⁵, este algoritmo permite calcular una puntuación total de dermatoscopia (TDS).

Se han establecido reglas "A B C D de dermatoscopia" para definir las puntuaciones:

- A para asimetría, puntuado de 0 a 2 para ninguno, uno o dos ejes de simetría.
- B para bordes, puntuado de 0 a 8 para el número de segmentos de la circunferencia donde la red se interrumpe bruscamente.
- C para colores, puntuado de 1 a 6 para el número de colores observados (marrón claro, marrón oscuro, negro, azul-gris, blanco y rojo).
- D para diferentes signos, puntuado de 1 a 5 para el número de estructuras diferentes observadas (red, puntos negros, glóbulos, áreas sin estructura y extensiones).

$$(A \times 1,3) + (B \times 0,1) + (C \times 0,5) + (D \times 0,5) = TDS$$

El umbral es de 5.45, con una exactitud diagnóstica del 94 %; casi todos los melanomas se caracterizan por una TDS superior a 5.45, no hay melanomas con una TDS inferior a 4.25, y la mayoría de los nevus atípicos y los melanomas raros reciben una puntuación de 4.25 a 5.45. Por tanto, se aconseja practicar una exéresis o establecer una vigilancia estrecha de las lesiones cuya TDS sea de 4.25 a 5.45.

En el año 2001 se añadieron tres criterios adicionales a la regla del ABCD en las lesiones sospechosas con una puntuación menor a 5,45 puntos. Estos criterios son:

- Patrón vascular (Patrón vascular polimorfo o glóbulos rojo-azulado y rojo-lechoso o vasos irregulares en horquilla).
- Áreas de regresión.
- Pseudópodos.

.....8.3.3.2 Método de Menzies

En este método³⁶⁻³⁷, se tienen en cuenta once características dermatoscópicas, divididas en negativas y positivas. Las características negativas definen la lesión como benigna y son la simetría de la lesión y un único color. Las características positivas son un velo azul-blancuecino, múltiples puntos marrones, pseudópodos, proyecciones radiales, áreas de despigmentación pseudocicatricial , puntos y glóbulos negros en la periferia de la lesión, múltiples colores (5 o 6), puntos múltiples azul-grises , y retículo pigmentado prominente. La presencia de una característica positiva, sumada a la ausencia de características negativas, es suficiente para el diagnóstico del melanoma cutáneo .

.....8.3.3.3 Regla de los 3 puntos

Este sencillo método³⁸ fue diseñado específicamente para que los médicos con escasa formación en dermatoscopia pudieran usarlo como método de cribado y ayuda para evitar diagnósticos erróneos del melanoma. La presencia de dos o tres criterios es indicativa de una lesión sospechosa, y esta lesión debe ser extirpada. Los criterios son: 1. asimetría (de color y estructura en uno o dos ejes perpendiculares); 2. retículo atípico (retículo pigmentado con orificios irregulares y líneas gruesas); y 3. estructuras blanco-azuladas (cualquier tipo de color azul y/o blanco).

.....8.3.3.4 Lista de los 7 puntos de Argenziano revisada.

En el año 2011 Argenziano³⁹ publica un artículo de modificación de la lista de 7 puntos que había publicado previamente en 1998. En esta versión final se valora con un punto la presencia de cualquiera de las siguientes estructuras:

1. Retículo pigmentado atípico.
2. Velo azul-blanquecino.
3. Patrón vascular atípico.
4. Proyecciones irregulares.
5. Puntos y/o glóbulos irregulares.
6. Manchas de pigmento irregulares.
7. Estructuras asociadas a regresión.

Las lesiones son extirpadas cuando la puntuación es ≥ 1 .

.....8.3.3.5 Algoritmo Cash

El algoritmo CASH se podría considerar como una versión simplificada del análisis de patrones⁴⁰. El algoritmo de color, arquitectura, simetría y homogeneidad (CASH) usado en dermatoscopia, incluye la arquitectura de la lesión. La arquitectura se define como sigue: ausencia/escaso desorden arquitectónico (la distribución de las estructuras y los colores dermatoscópicos en la lesión es organizada o solo ligeramente desorganizada), desorden arquitectónico moderado (las estructuras pierden su uniformidad y colocan organizadamente), desorden arquitectónico marcado (las estructuras y los colores están desorganizados de forma que su colocación en la lesión es a menudo caótica). El sistema de

puntuación realiza la asignación de puntos como sigue: colores (1 punto por cada uno de los colores siguientes: marrón claro, marrón oscuro, negro, rojo, blanco, azul); desorden arquitectónico (0 = ausencia/escasez, 1 = moderado, 2 = marcado); simetría (la forma de la lesión y las estructuras dermatoscópicas en la lesión; 0 = simetría biaxial, 1 = simetría monoaxial, 2 = asimetría biaxial); y homogeneidad/heterogeneidad basada en el número de estructuras dermatoscópicas (1 punto por cada una de las 7 estructuras siguientes: retículos; puntos/glóbulos; estrías/pseudópodos; velo azul-blanquecino; estructuras de regresión (áreas grises con o sin granulación; cicatrización); manchas (regiones sin estructura de cualquier color que ocupen > 10 % del área de la lesión); y vasos sanguíneos polimorfos (incluidas líneas punteadas e irregulares).

En cualquier lesión, una puntuación CASH total ≥ 8 indica la existencia de melanoma.

.....8.4 Dermatoscopia en el diagnóstico del melanoma

La dermatoscopia es una técnica de utilidad indiscutible para el diagnóstico de lesiones pigmentadas, tal y como se pone de manifiesto en varios estudios y metaanálisis⁴¹⁻⁴³. Esta técnica optimiza el diagnóstico clínico de las lesiones pigmentadas entre un 10 y un 30 %⁴⁴. En un metaanálisis publicado en el año 2008 se encontró una odds ratio (OR) de hasta el 15,6 ($p=0,016$) para el diagnóstico de melanoma a favor de la dermatoscopia frente al ojo “desnudo”⁴⁵. Por otro lado, Argenziano y cols.⁴⁶, demostraron un ahorro de hasta el 40 % en biopsias innecesarias de lesiones pigmentadas benignas. Otra ventaja adicional que supone el uso de la dermatoscopia en las lesiones melanocíticas es que puede ayudar al clínico a seleccionar el mejor área sospechosa para la realización de la biopsia cutánea que aporte mayor rentabilidad en la caracterización histológica de la lesión⁴⁷.

.....8.4.1 Dermatoscopia del melanoma de extensión superficial.

A continuación se describen los principales hallazgos dermatoscópicos del Melanoma de extensión superficial (MES).

Policromía: la presencia de melanina en distintos niveles ofrece una morfología multicolor a los MES.

Retículo pigmentado atípico: El retículo pigmentado es el signo que permite definir a una lesión como melanocítica. Esta estructura fue el parámetro dermatoscópico que mostró mayor asociación (OR de 9) con melanoma en el CNMD³⁴. Consiste en una red o malla compuesta por líneas de color marrón o negro y orificios hipopigmentados⁴⁸. Las líneas traducen la intensa pigmentación (ocupación por células de estirpe melanocítica, queratinocitos pigmentados o melanófagos) en las crestas interpapilares y los orificios corresponden a las zonas menos pigmentadas de las papilas dérmicas⁴⁹⁻⁵⁰. El retículo pigmentado típico de las lesiones benignas se presenta con una red uniforme, con líneas y orificios regulares, y presenta un color homogéneo que pierde intensidad a medida que se aleja del centro. El retículo pigmentado atípico de los melanomas es irregular, con líneas de diferentes colores y grosores y con orificios irregulares en tamaño o en forma. Suele terminar de forma abrupta en periferia.

La localización del retículo dentro de la lesión se ha asociado a diferentes significados: si el retículo aparece en el centro de la lesión hay mayor probabilidad de que se trate de melanomas de menor grosor. Por el contrario, si el retículo es desplazado a la periferia de la lesión, es más probable el crecimiento vertical del melanoma en otra zona, y por tanto, este dato se asocia a mayor grosor tumoral. Esta estructura dermatoscópica se representa en las Figuras 1 y 2.

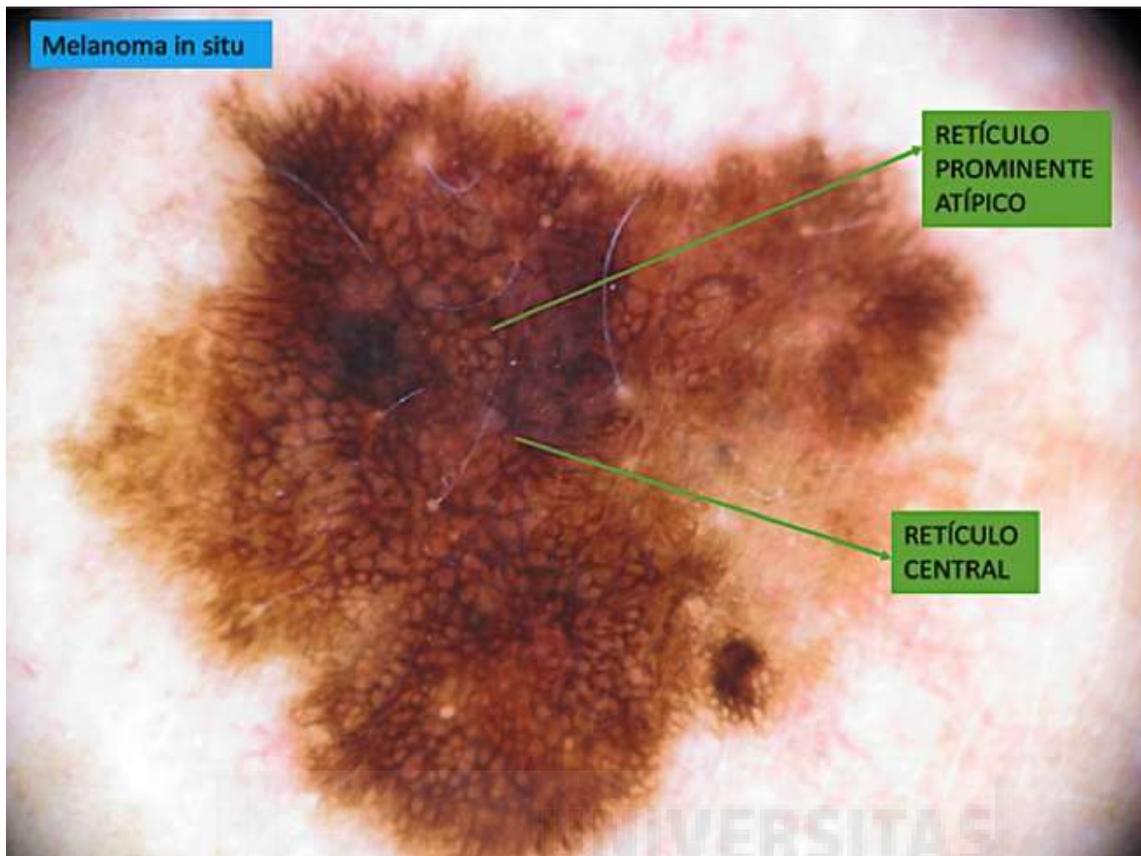


Figura 1. Retículo prominente, que ocupa más de 50% de la lesión y presencia de retículo central.



Fig. 2. Retículo periférico focal.

Retículo pigmentado invertido (negativo): Es la imagen espectral del retículo pigmentado. Se caracteriza por la presencia de líneas más claras que separan en malla los orificios más oscuros. Histológicamente se ha descrito principalmente en los nevus de Spitz, y se corresponde con grandes nidos de células pigmentadas en las papilas. Puede observarse en nevus melanocíticos y en melanomas⁵¹ (Figura 3).



Figura 3. Retículo invertido.

Lozzi y cols.⁵² describieron una variante de retículo invertido en 4 melanomas incipientes al que denominaron “despigmentación reticular”. Encontraron que en el estudio histológico de estos melanomas finos con este signo dermatoscópico sólo se podía observar acantosis epidérmica, pero no las crestas elongadas hipomelanóticas de los nevus de Spitz. En nuestra serie observamos en algunos casos esta variante de retículo invertido, al que nosotros denominamos “falso retículo invertido” (Figuras 4 y 5).

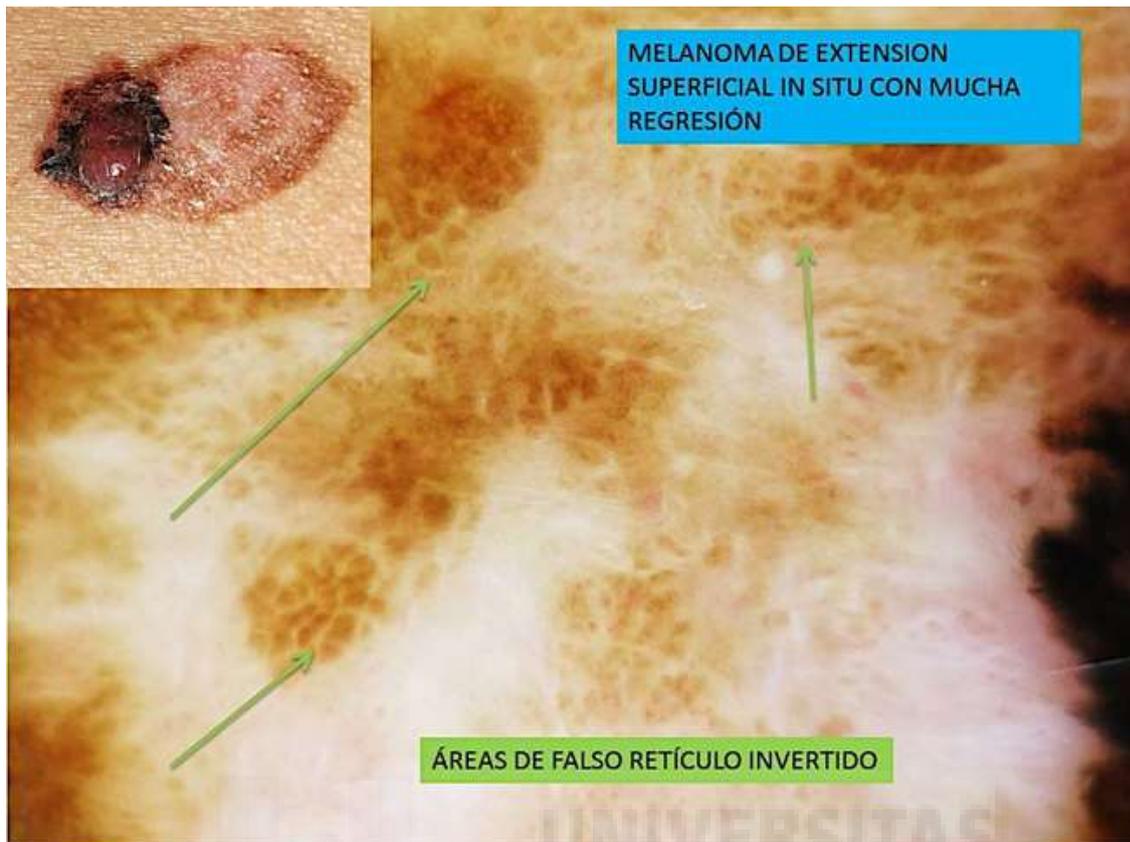


Fig 4. "Falso retículo invertido".

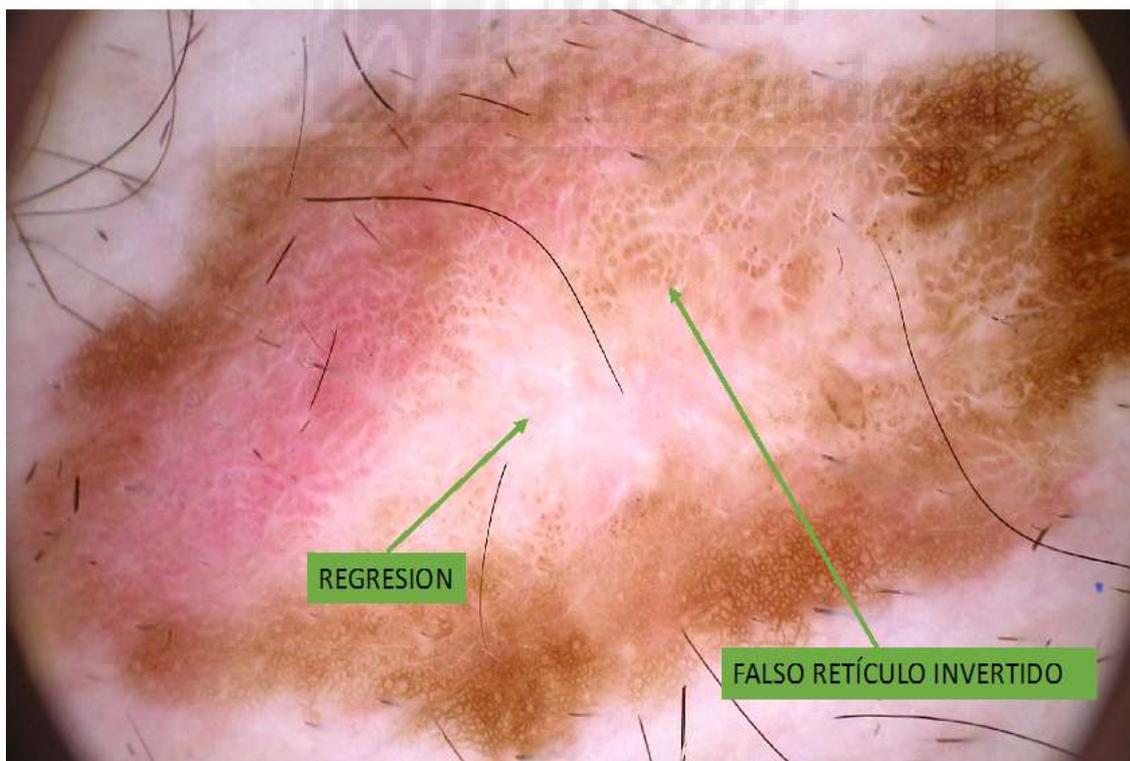


Fig 5. "Falso retículo invertido".

Puntos y glóbulos atípicos: Se trata de estructuras redondeadas u ovoides bien delimitadas, de color negro (capa córnea), marrones (epidermis) o azules (dermis). Los glóbulos tienen un tamaño mayor de 0,1 mm, y los puntos son más pequeños. Los puntos y los glóbulos se observan tanto en lesiones melanocíticas benignas como malignas. Su distribución irregular, su diferente tamaño y su localización central o periférica va a determinar el tipo de lesión. Por ejemplo, los glóbulos periféricos estarían asociados a crecimiento de la lesión. Este patrón dermatoscópico mostró un OR de 4,8 en la asociación con melanoma en el CNMD³⁴ (Figuras 6 y 7).



Figura 6. Globulos periféricos.

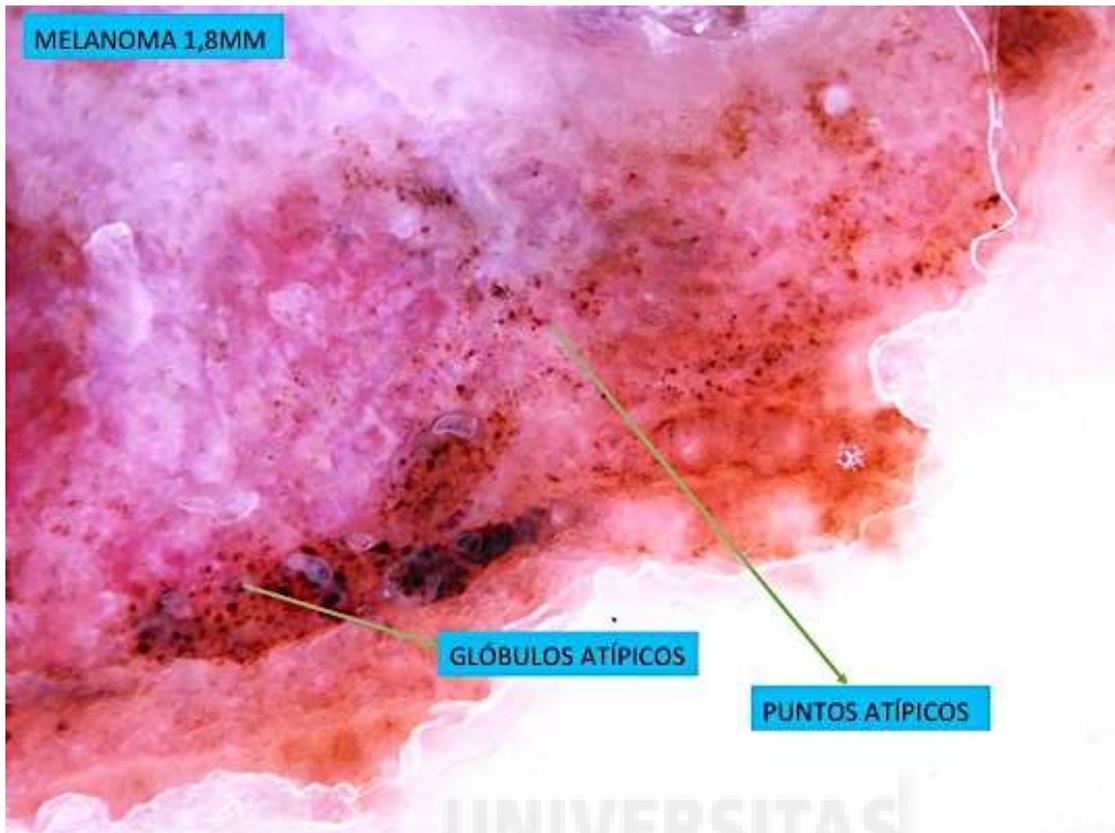


Figura 7. Puntos atípicos y glóbulos atípicos.

Proyecciones radiales irregulares: comprenden a las proyecciones radiales y a los pseudópodos. Las proyecciones radiales se observan como extensiones centrífugas lineales que no están claramente conectadas con el retículo pigmentado y que surgen hacia la periferia de la lesión. Los pseudópodos tienen una morfología digitiforme, en raqueta o en forma de porra y están en continuidad con la red de pigmento⁵³. Histológicamente se corresponden con pequeños nidos de células melanocíticas tumorales, localizados en la unión dermoepidérmica²⁶. Reflejan la fase de crecimiento radial u horizontal de las neoplasias melanocíticas. Cuando aparecen distribuidas de forma regular en la periferia de la lesión, dando lugar al patrón “en estallido de estrellas”, son características de los nevus de Reed/Spitz, mientras que cuando su distribución es irregular o asimétrica son muy específicas

de la fase de extensión superficial de los melanomas, presentando una asociación fuerte con el melanoma OR de 5,8³⁴ (figuras 8).



Figura 8. Proyecciones irregulares y pseudópodos.

Manchas de pigmento: son áreas de pigmentación monocroma densa y difusa que carecen de cualquier estructura dermatoscópica definida en su interior. En lesiones benignas suelen ser regulares, de color uniforme y localización central. En lesiones malignas, son irregulares, de color heterogéneo y localizadas en la periferia de la lesión. Mostraron una asociación con melanoma con un OR de 4,1³⁴ (Figura 9).



Figura 9. Mancha de pigmento.

Hipopigmentación: estructuras de color más claro que el resto de la lesión. Histológicamente son áreas sin pigmento o con un descenso de la intensidad del mismo (Figura 10).

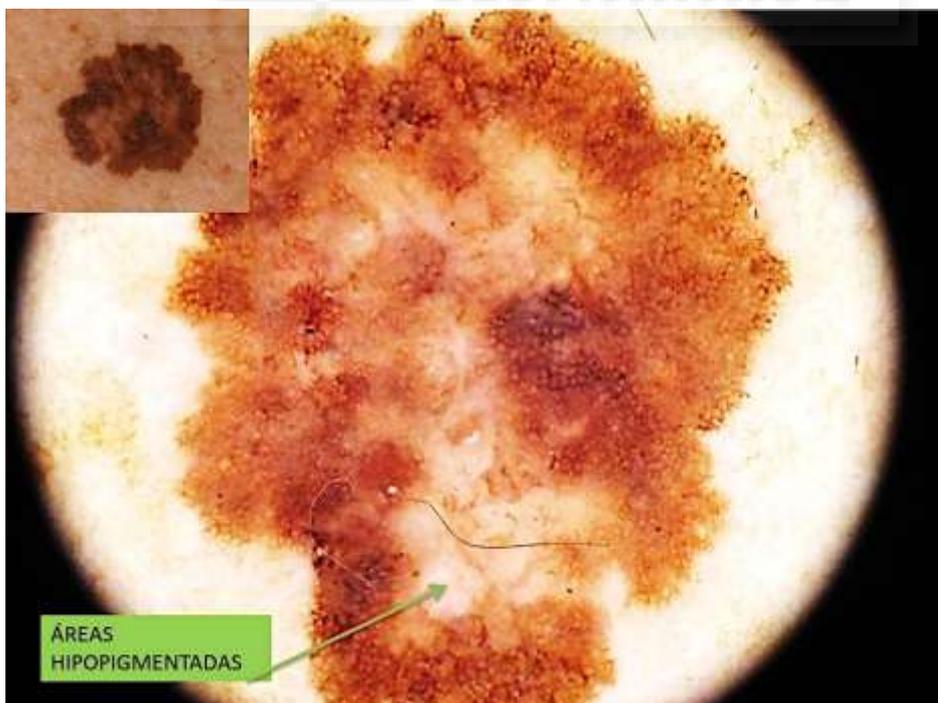


Figura 10. Hipopigmentación parcheada.

Estructuras cristalinas (crisálidas): clásicamente se han descrito como líneas blancas, cortas y perpendiculares entre sí, producidas por la difracción de la luz polarizada sobre la superficie tumoral. Pueden observarse en el carcinoma basocelular, en el nevus de Spitz, en cicatrices, en dermatofibromas y en el melanoma. Se han relacionado con la presencia de fibrosis y colágeno, aunque su base histológica no está todavía bien definida⁵⁴ (figura 11). Balagula y cols.⁵⁴ en su trabajo sobre las estructuras cristalinas, demostraron que existe una asociación entre estas estructuras cristalinas y el grosor de la lesión, pero descubrieron que en los casos de melanomas de mayor grosor, las crisálidas se presentan independientemente de la fibrosis por regresión. Como se puede observar en los diferentes trabajos publicados al respecto⁵⁴⁻⁵⁵, las crisálidas pueden observarse en melanomas finos y gruesos, adoptando diferentes morfologías según incida la luz polarizada sobre la superficie tumoral. A las estructuras cristalinas de morfología diferente a las crisálidas típicas que aparecen como líneas más gruesas y curvadas sobre la superficie tumoral y que no siempre se entrecruzan entre sí, las hemos denominado “estructuras cristalinas atípicas” (Figuras 12 y 13).



Figura 11. Estructuras cristalinas típicas (crisálidas típicas).

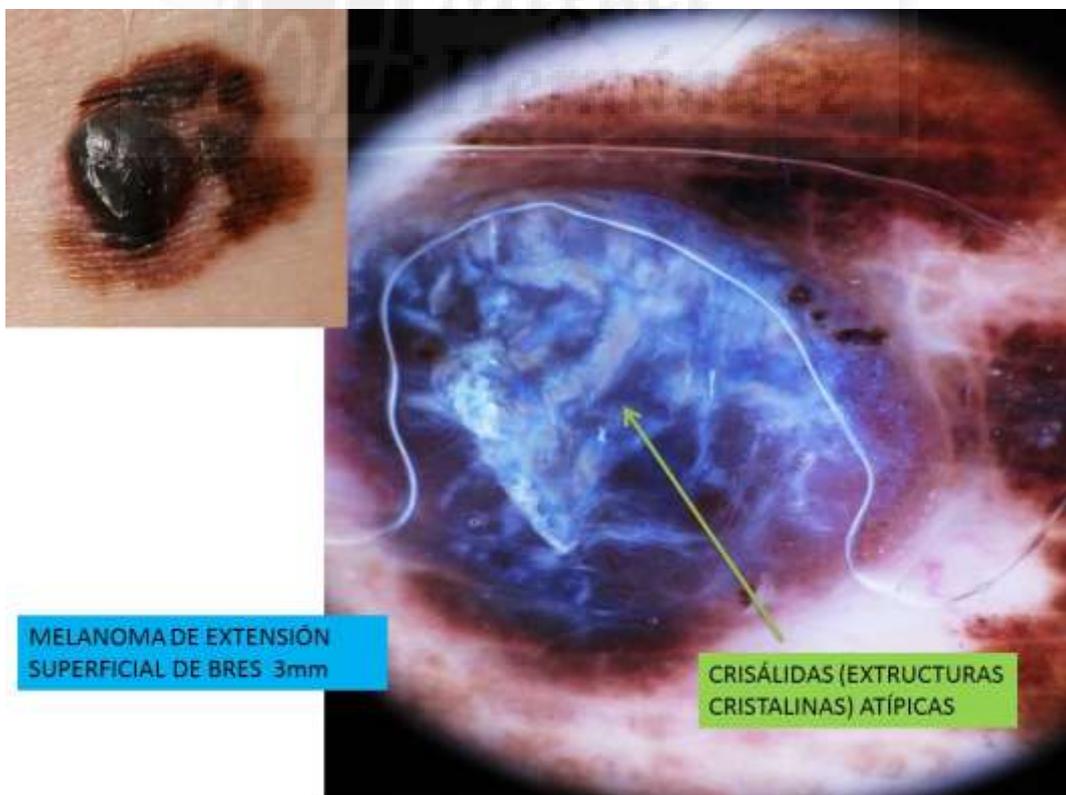


Figura 12. Estructuras cristalinas atípicas (crisálidas atípicas).

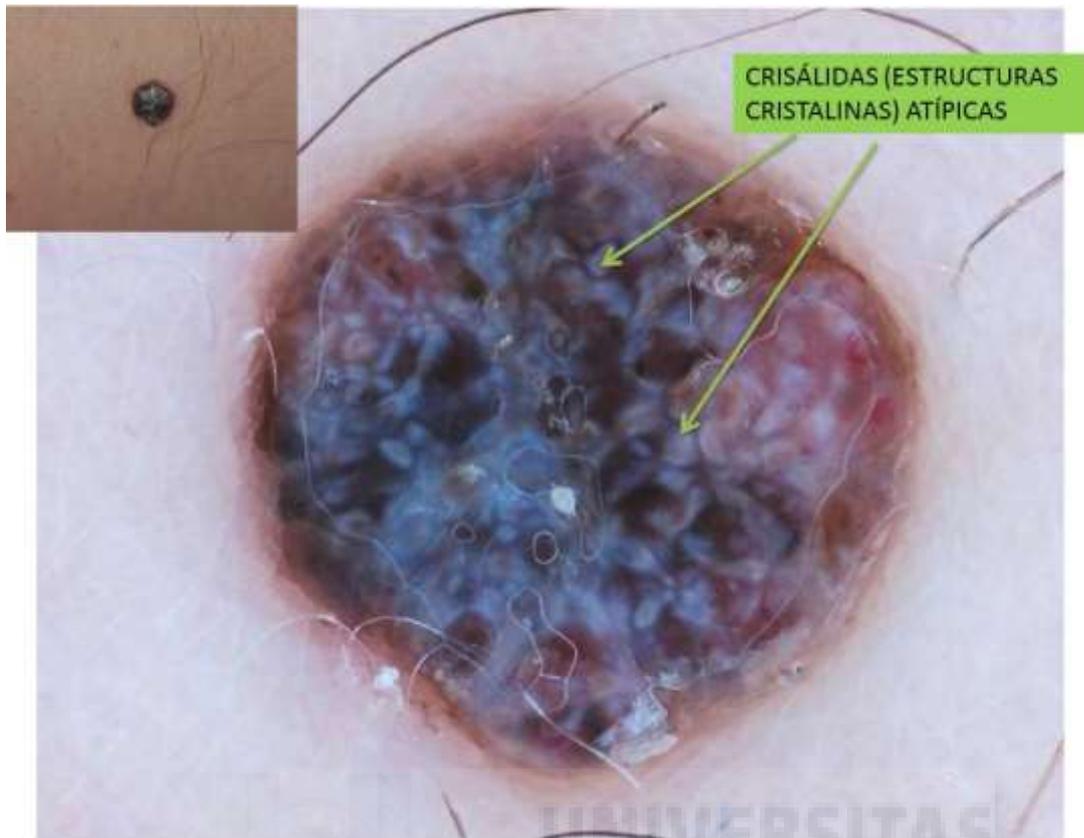


Figura 13. Estructuras cristalinas atípicas (crisálidas atípicas).

Velo azul-gris: Área irregular sin estructura, azul-gris y/o blanquecina, con apariencia de vidrio esmerilado. Suele corresponderse con la parte sobreelevada del tumor. Histológicamente, se corresponde con agregados compactos de células tumorales muy pigmentadas o con melanina dispersa en la dermis. La cubierta blanquecina refleja una epidermis acantósica con ortoqueratosis compacta e hipertrofia del estrato granuloso⁵⁶. Se considera un signo muy específico de melanoma con un OR de 2,9³⁴ (Figura 14).

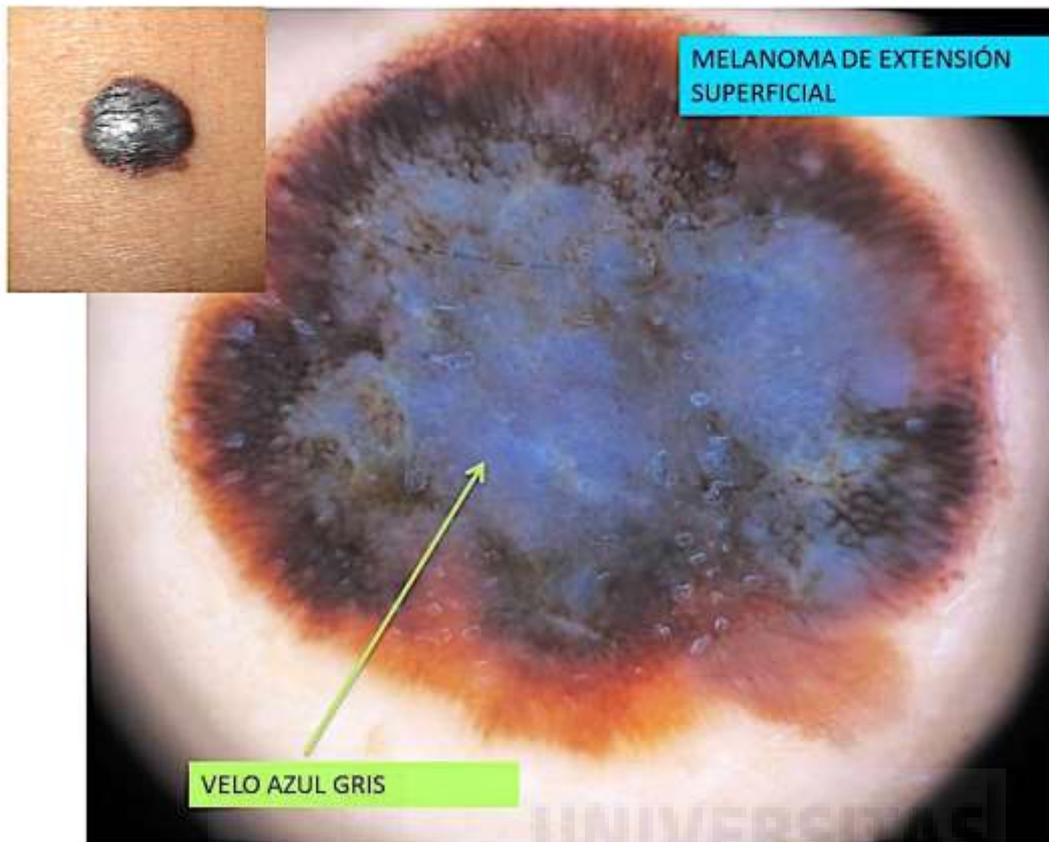


Figura 14. Velo azul-gris.

Áreas azules: traducen la presencia de un infiltrado inflamatorio en dermis superficial con melanófagos y gránulos dispersos de melanina fagocitados por estos , pero también pueden traducir nidos de melanocitos en profundidad en la dermis⁵⁷. Hemos incluido en esta variable la regresión azul, los nidos de pigmento profundos, el velo azul gris y la regresión azul o “peppering”. (Figuras 14, 15, 16 y 17).

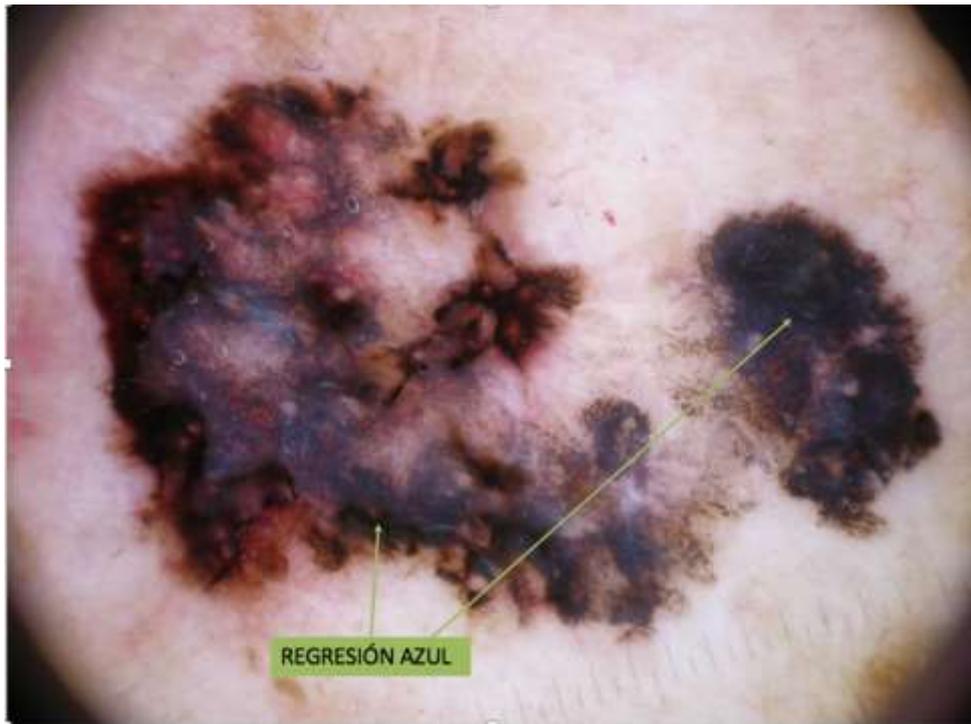


Figura 15. Regresión azul.

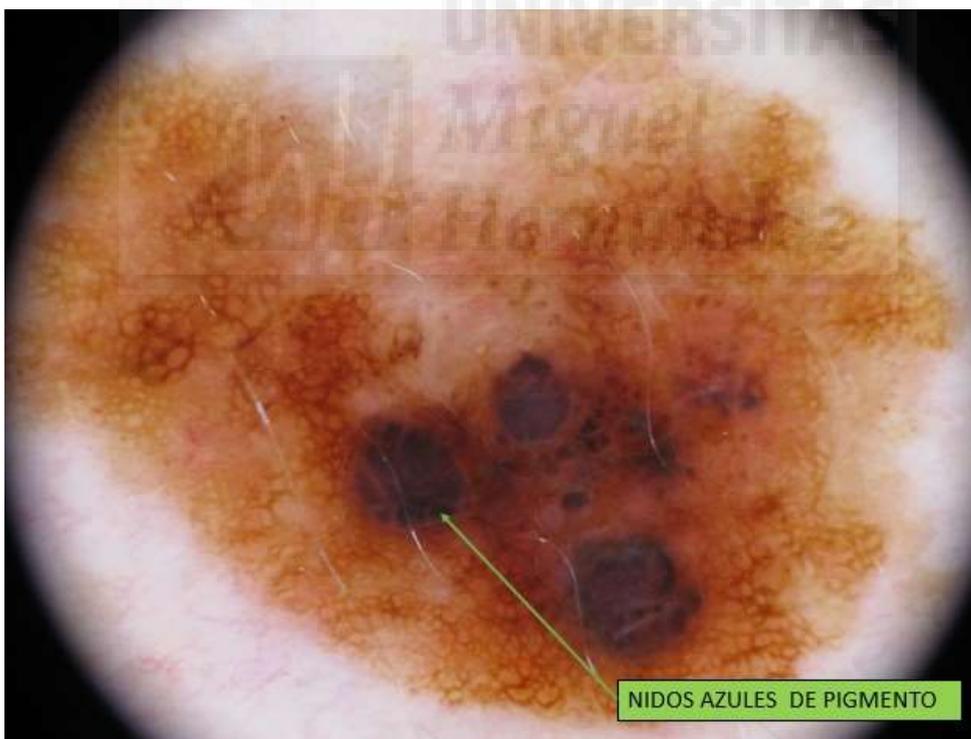


Figura 16. Nidos de pigmento azules.

Estructuras de regresión. Hay de tres tipos que se describen a continuación (Figuras 17,18 y 19).

Áreas con punteado azul “peppering” o “en pimienta”: corresponden a áreas de melanofagia⁵⁷.



Figura 17. Regresión azul ó “peppering”.

Áreas blancas cicatriciales: corresponden a áreas de fibrosis⁵⁷.



Figura 18. Regresión blanca.

Regresión mixta: Coexistencia de regresión azul y blanca⁵⁷.

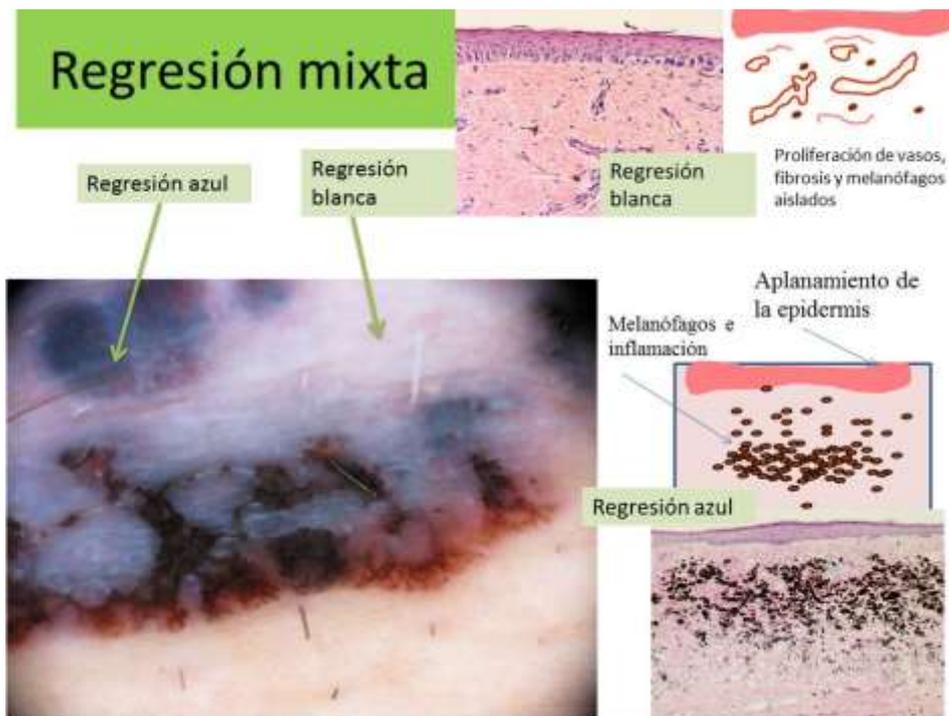


Figura 19. Regresión mixta.

Ulceración: Desaparición de la epidermis destruida por el crecimiento de las células tumorales, con tendencia al sangrado (Figura 20).



Figura 20. Ulceración con signo de "fibras textiles".

Áreas poligonales gruesas grises: Zonas poligonales grises de gran tamaño a modo de “escamas” producidas por la hiperqueratosis en los tumores de más grosor⁵⁸ (Figura 21).

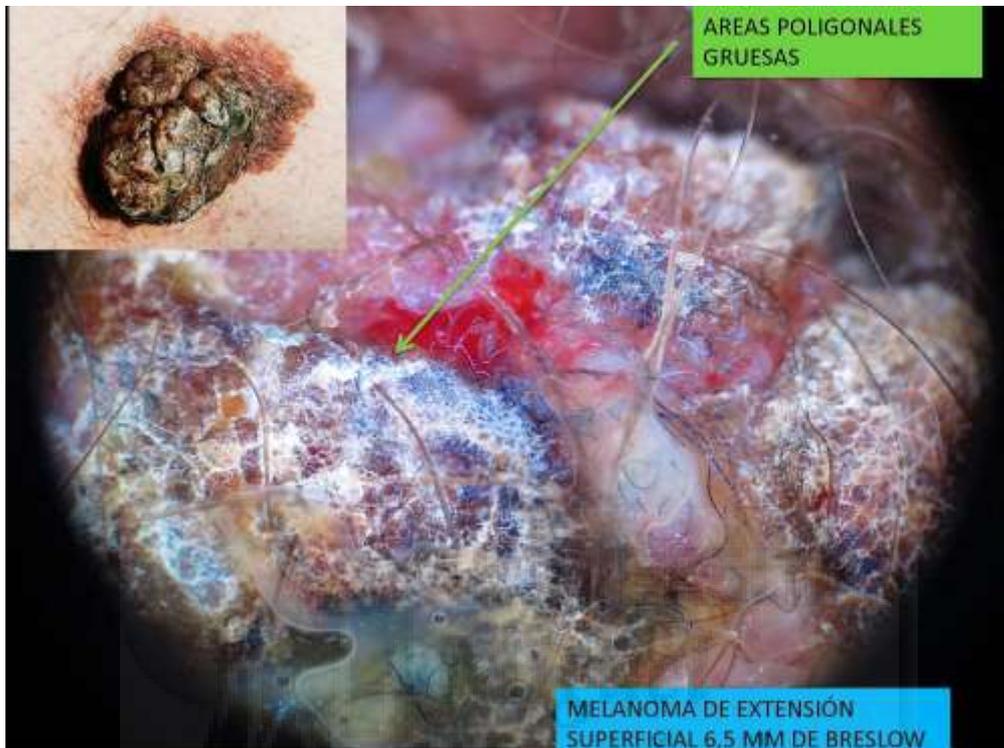


Figura 21. Áreas poligonales gruesas grises .

Rosetas: La estructura de la roseta es un signo dermatoscópico visible bajo luz polarizada, caracterizado por 4 puntos blancos dispuestos como un trébol de 4 hojas. Se ha descrito principalmente en piel facial dañada por el sol y queratosis actínica, aunque también se ha encontrado en carcinomas escamosos y basocelulares. Sobre la base de una adecuada correlación dermatoscópico-confocal-histopatológica, se plantea la hipótesis de que las rosetas podrían corresponder a fenómenos ópticos debido a cambios en la reacción epidérmica superficial y en el acrosiringio. No es un signo frecuente en melanomas, escasamente descrito en la literatura previamente⁵⁹ (Figura 22).

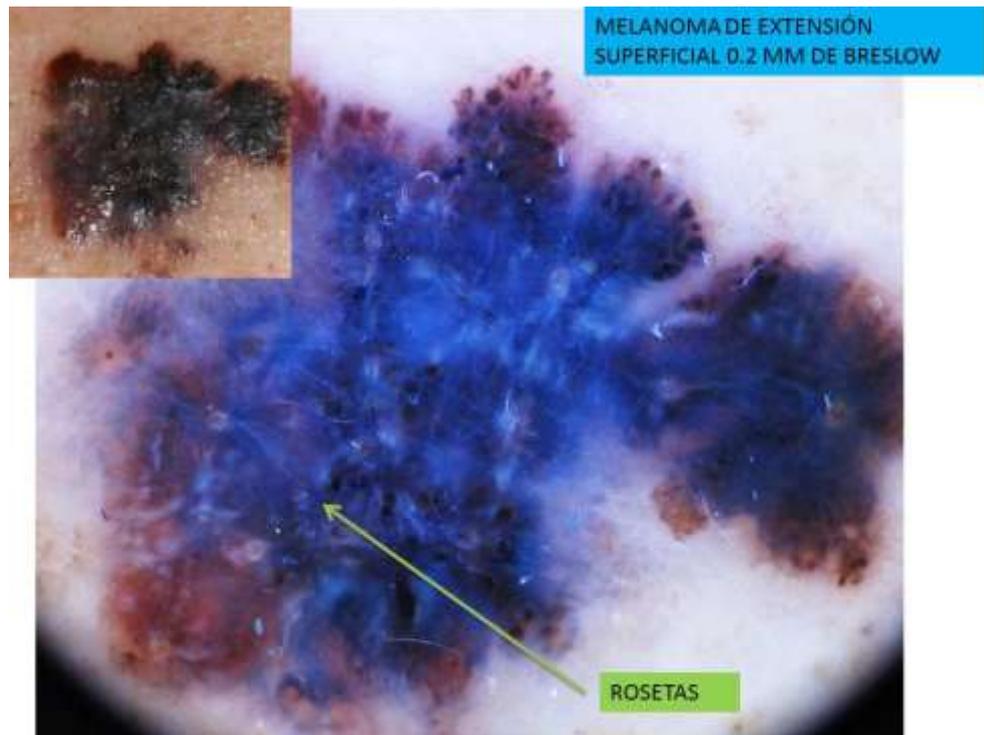


Figura 22. Rosetas.

Áreas rojas lechosas: Áreas de color rojo-blancuecino o rosado de aspecto deslustrado, resultado de un incremento de la vascularización tumoral, sin referirse a las estructuras vasculares definidas concretas (Figura 23).



Figura 23. Área rojo lechosa.

Estructuras vasculares: En la siguiente tabla se resumen los principales tipos de vasos que se pueden encontrar en las lesiones cutáneas, tanto benignas como malignas. Algunos de ellos se asocian más que otros al melanoma, como los vasos puntiformes en melanomas delgados, los vasos en horquilla en melanomas gruesos y los vasos polimorfos atípicos que son los más frecuentes⁶⁰.

En la siguiente tabla (Tabla 1), se explican los diferentes tipos de vasos y las lesiones en las que se suelen presentar. En las Figuras 24, 25, 26, 27 y 28 se representan ejemplos de las diferentes estructuras vasculares dermatoscópicas.

Tabla 1. Tipos de vasos, morfología y lesiones asociadas.

TIPO DE VASO	MORFOLOGIA	LESIONES ASOCIADAS
Vasos puntiformes	Puntos rojos	Melanoma fino. Queratosis actínicas y CEC in situ
Vasos polimorfos	Vasos lineales irregulares	Vasos más frecuentes en el melanoma, en general
Vasos en sacacorchos o tirabuzón	Vasos en espiral o serpentina	Melanoma y metástasis de melanoma.
Vasos en horquilla	Doblados sobre sí mismos, como en coma pero más largos	Melanomas gruesos. Carcinoma epidermoide, queratoacantoma, queratosis seborreica.
Vasos glomerulares	Vasos con forma de glomérulo	CEC in situ y dermatitis de estasis
Vasos en coma	Vasos que forman un semicírculo como una coma	Nevus melanocíticos intradérmicos o compuestos
Vasos arboriformes	Vasos gruesos y ramificados	Carcinoma basocelular

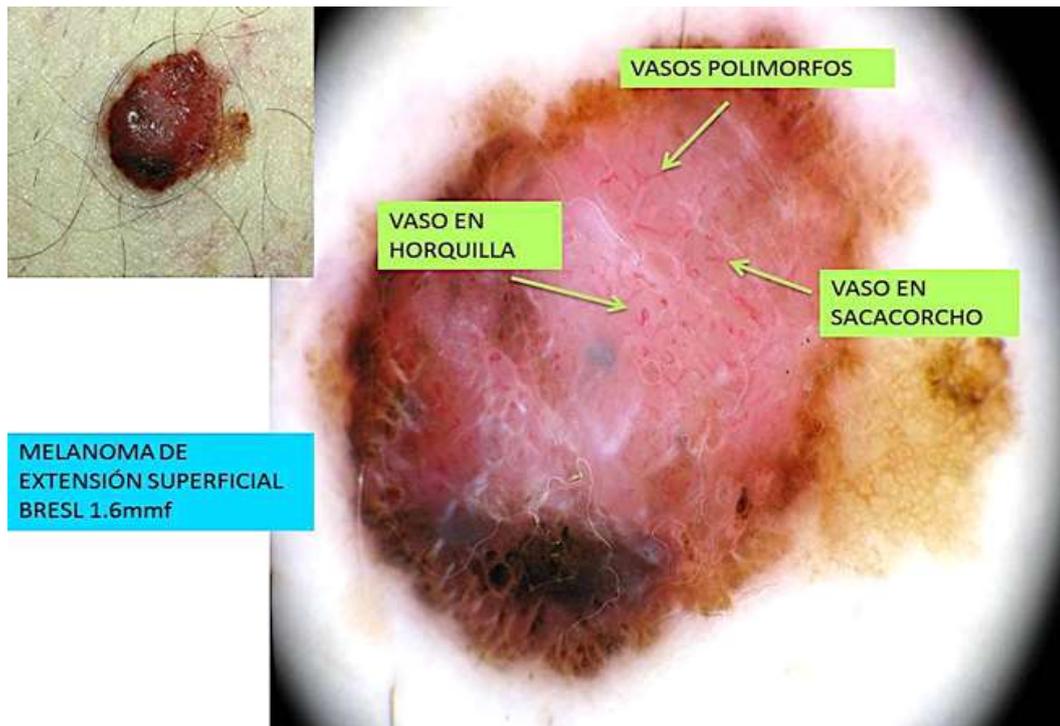


Figura 24. Vasos en horquilla, sacacorchos y polimorfos.



Figura 25. Vasos glomerulares.



Figura 26. Vasos polimorfos.

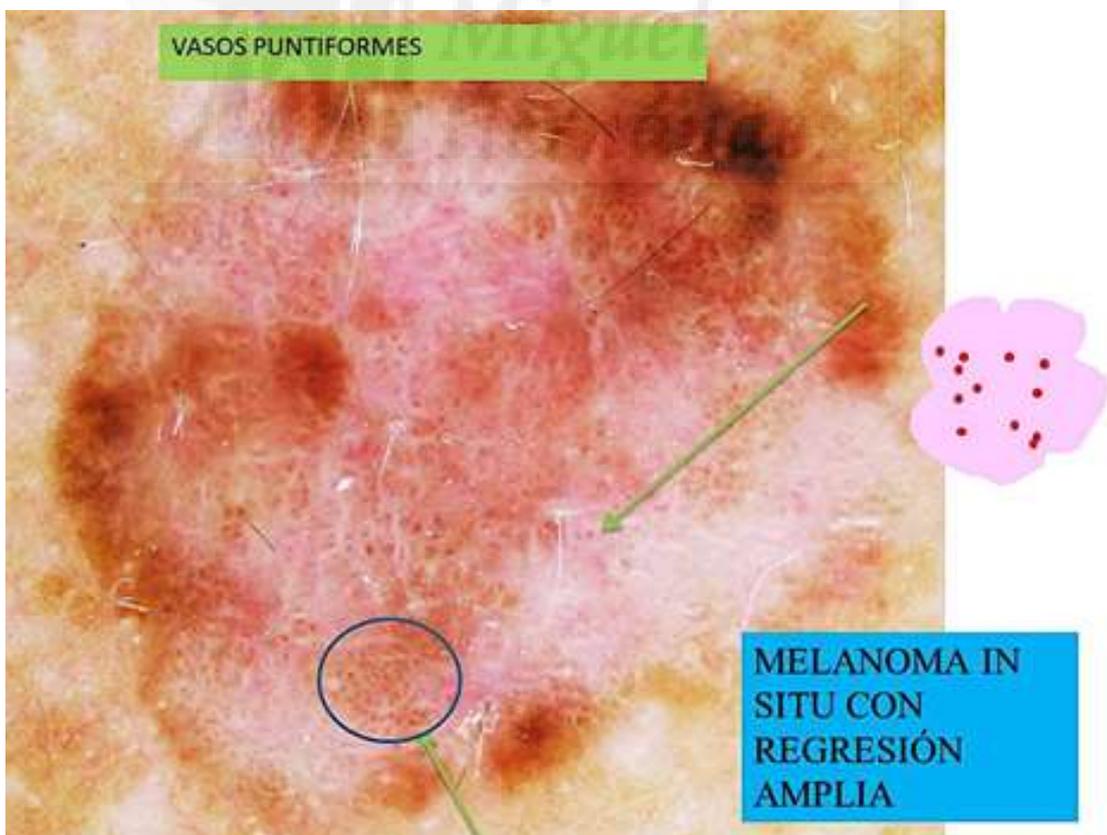


Figura 27. Vasos puntiformes.

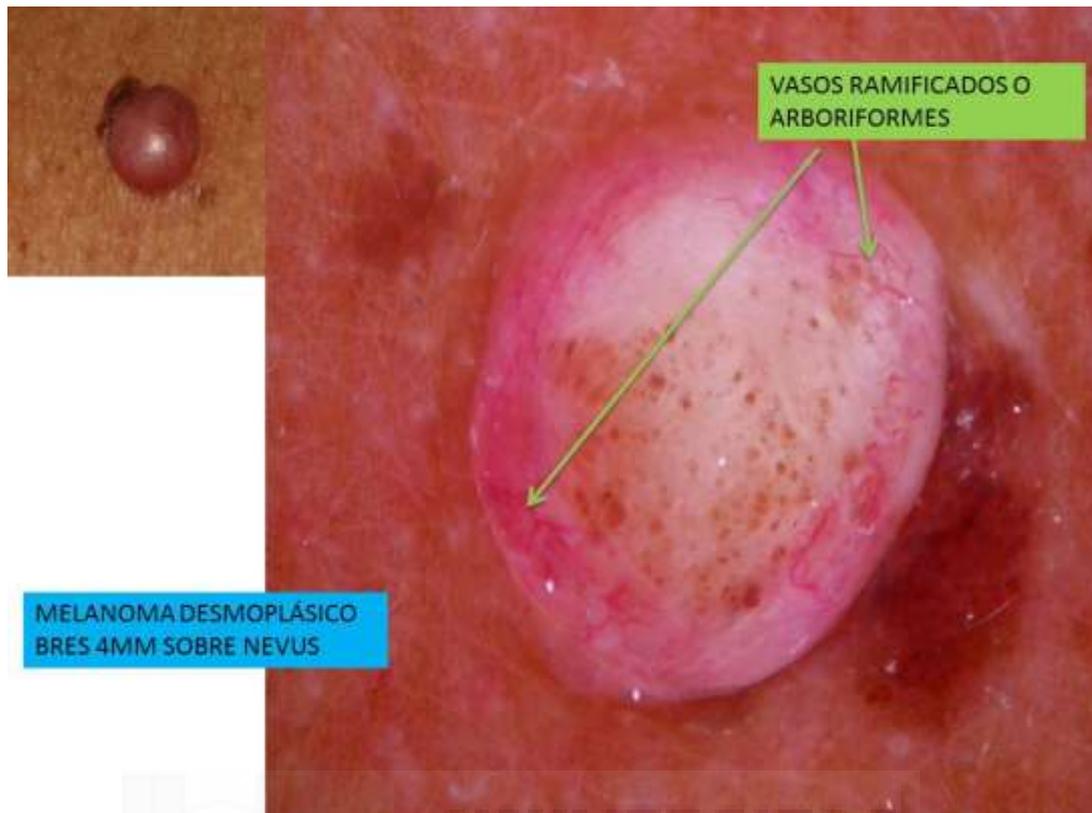


Figura 28. Vasos arboriformes o ramificados.

Patrón dermatoscópico global: El patrón describe la arquitectura global que predomina en una determinada lesión⁶¹. El patrón que se ha asociado más a melanoma es el patrón multicomponente (OR de 4,3), seguido del inespecífico (OR de 1,4) y del reticular atípico (OR de 1,4)³⁴.

Patrón reticular atípico: red de pigmento marrón o negra, que cubre la mayor parte de la lesión (Figura 29).

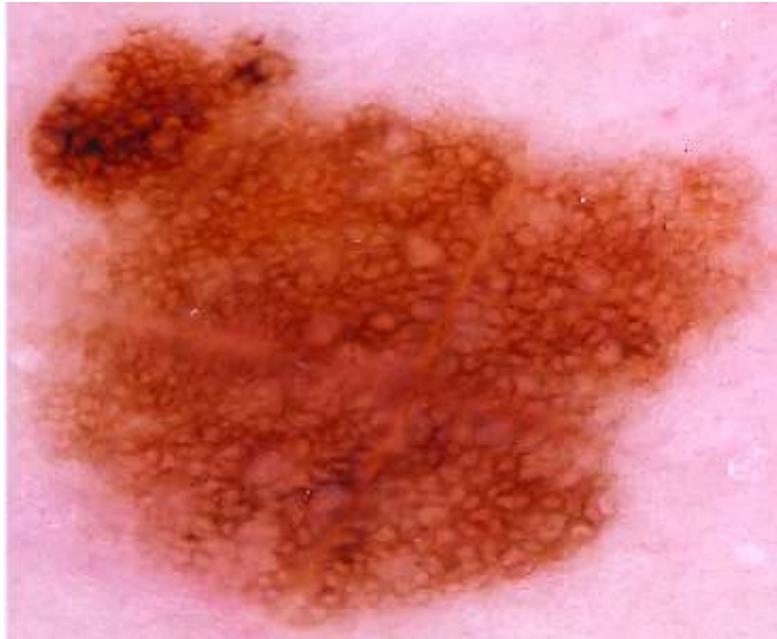


Figura 29. Patrón global reticular.

Patrón globular atípico: estructuras redondeadas u ovoides de diferentes tamaños y de diversas que cubren la mayor parte de la lesión (Figura 30).

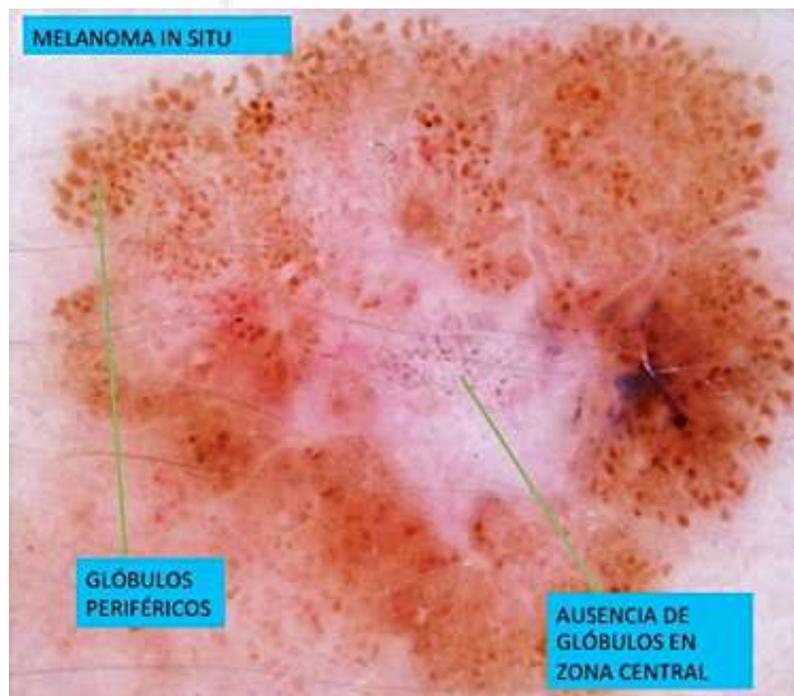


Figura 30. Patrón global globular.

Patrón multicomponente: Combinación de 3 o más estructuras o patrones dermatoscópicos (Figura 31).



Figura 31. Patrón global multicomponente.

Patrón homogéneo : Pigmentación homogénea en la que no se puede distinguir ninguna estructura dermatoscópica concreta

Patrón en estallido de estrellas: Zona central muy pigmentada con proyecciones radiales hacia la periferia (Figura 32).

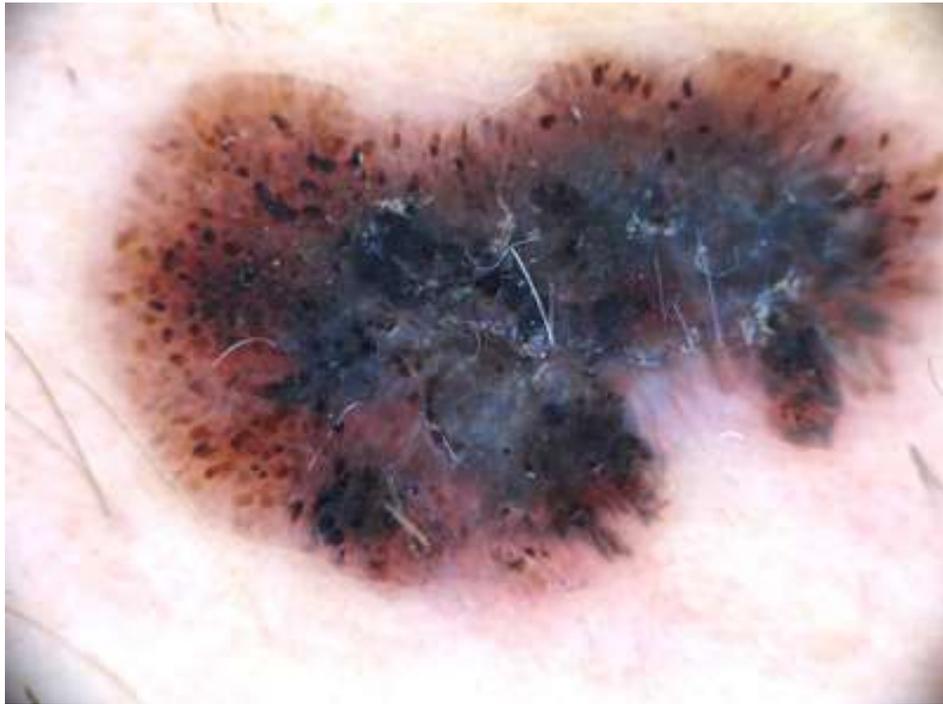


Figura 32. Patrón en estallido de estrellas.

Patrón inespecífico: La lesión no se puede clasificar en ningún patrón en concreto (Figura 33).

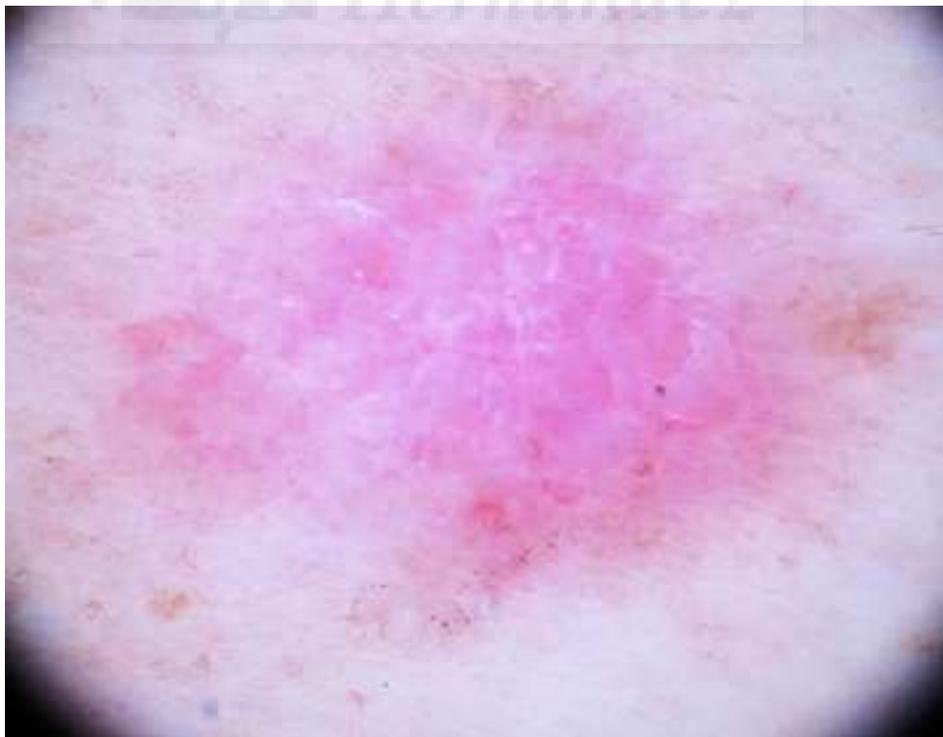


Figura 33. Patrón inespecífico.

.....8.4.2 Dermatoscopia del léntigo maligno melanoma.

A continuación se describen los principales hallazgos dermatoscópicos del Léntigo Maligno Melanoma (LMM)⁶² (Figura 34).

Pigmentación asimétrica de los orificios foliculares: se produce por la invasión del folículo piloso por los melanocitos tumorales, y es característica del LMM en estadios iniciales.

Puntos y glóbulos azul gris-pizarra: traducen la presencia de melanófagos en la dermis superior. La disposición de estos puntos alrededor de las salidas de los folículos pilosos origina la formación de un patrón anular-granular.

Estructuras romboidales: los melanocitos se disponen alrededor de los folículos pilosos adquiriendo un aspecto romboidal.

Áreas de pigmentación homogéneas: aparecen por la invasión completa de los orificios de los folículos pilosos por células melanocíticas.

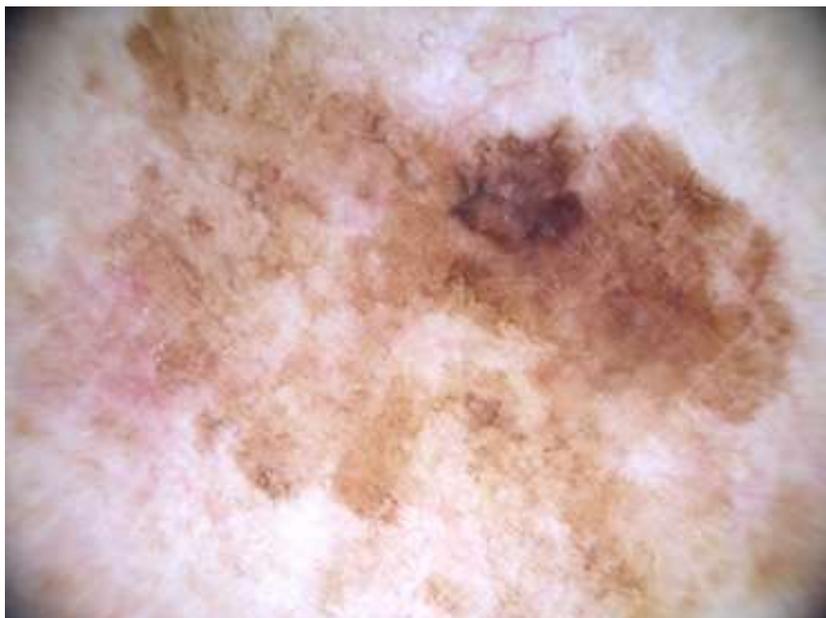


Figura 34. Léntigo maligno melanoma.

.....8.4.3 Dermatoscopia del melanoma nodular.

Los principales hallazgos dermatoscópicos del Melanoma Nodular (MN) se describen a continuación⁶³ (Figura 35).

Arquitectura global más simétrica que en el caso del MES.

Patrón simétrico de pigmentación con áreas de pigmentación más homogénea, con predominancia de los colores azul, rosa y negro.

Pérdida de retículo, proyecciones, y estructuras de regresión.

Los melanomas nodulares pigmentados manifiestan velo azul-gris, estructuras cristalinas, y vasos grandes atípicos con predilección por situarse en la periferia de la lesión.



Figura 35. Melanoma nodular.

.....8.4.4 Dermatoscopia del melanoma amelanótico.

Los hallazgos dermatoscópicos más frecuentemente encontrados en el melanoma amelanótico (MA) (Figura 36), son los siguientes⁶⁴:

Rasgo negativo (si presente no es melanoma): > 3 quistes de milium.

Rasgos positivos (si uno de ellos presente, melanoma):

Glóbulos o manchas marrones de formas y tamaños irregulares.

Múltiples glóbulos azul-gris.

Despigmentación de forma irregular.

Velo azul-blanco.

> 1 tono de rosa.

Vasos centrales prominentes.

Vasos lineales y globulares irregulares.

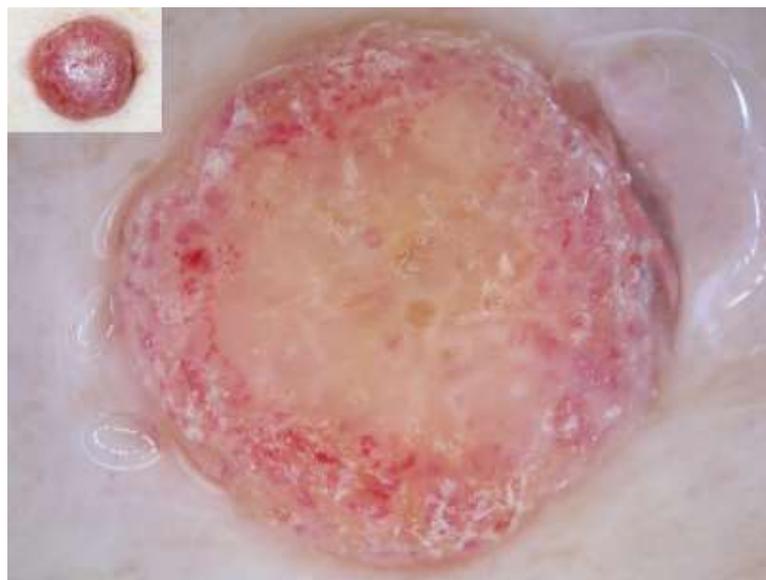


Figura 36. Melanoma amelanótico.

.....8.4.5 Dermatoscopia del melanoma desmoplásico.

En el melanoma desmoplásico (Figura 37), se pueden encontrar las siguientes estructuras dermatoscópicas⁶⁵.

Estructuras de regresión, incluyendo áreas cicatriciales blancas y áreas en pimienta. El área de cicatriz blanquecina puede encontrarse conjuntamente a retículo pigmentado, simulando un dermatofibroma. Con luz polarizada el área cicatricial revelará crisálidas.

Estructuras vasculares, incluyendo vasos en serpentina y áreas rojo-lechosas. Además se pueden observar vasos en sacacorchos y vasos en forma de punto prominentes.

El melanoma desmoplásico en asociación a léntigo maligno dejará ver áreas de léntigo maligno con áreas sólidas manifestando áreas blanquecinas cicatriciales, crisálidas, velo azul-gris y vasos irregulares.

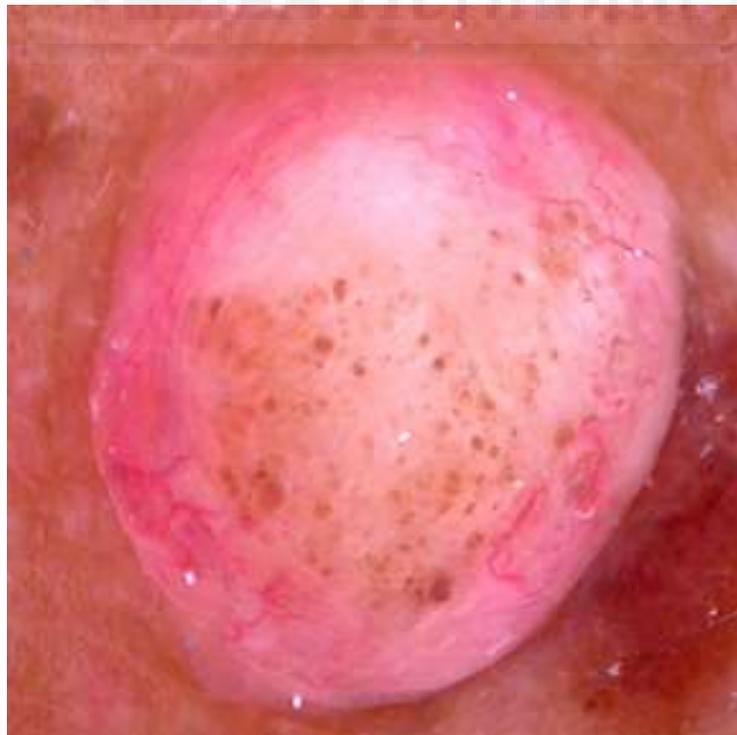


Figura 37. Melanoma desmoplásico.

.....8.5 Lenguaje metafórico versus lenguaje descriptivo en dermatoscopia.

El desarrollo de un procedimiento condiciona la aparición de una serie de términos y de descripciones que aportan confusión a la literatura científica. Las metáforas se utilizan frecuentemente en el léxico dermatológico para ayudar a reconocer y describir criterios clínicos, dermatocópicos y dermatopatológicos. Sin embargo, en los últimos años esta terminología ha recibido críticas debido a que las metáforas no poseen una definición clara y les falta especificidad.

En una reunión de consenso celebrada recientemente⁶⁶ se concluyó que ambas terminologías son útiles, que los términos metafóricos deben ir acompañados de definiciones, que los sinónimos deben ser evitados y que la creación de nuevas metáforas se desaconseja. Además, los expertos proponen la creación de un diccionario estandarizado que tiene en cuenta ambas terminologías⁶⁶.

En el **Anexo VI** se describen las diferentes terminologías y sus equivalencias.

.....8.6 Reproducibilidad y validez de los signos básicos en dermatoscopia

La dermatoscopia es una técnica que depende de la pericia y el entrenamiento del clínico para reconocer y saber interpretar de manera fiable las estructuras que ve a través del dermatoscopio. Así puede haber discrepancias entre varios observadores en las valoraciones dermatoscópicas de una misma lesión, o incluso entre dos procesos diagnósticos diferentes separados en el tiempo llevados a cabo por el mismo observador. Los estudios de concordancia son capaces de medir la magnitud de esta posible fuente de error que le resta fiabilidad a un estudio como el nuestro. El test más empleado es el test de kappa (κ), que permite cuantificar el nivel del acuerdo intra e interobservador para disminuir la subjetividad

del método utilizado, y si el grado de acuerdo se debe al azar. Los valores del coeficiente kappa pueden ser interpretados de la siguiente forma:

- κ : 0,75 - 1,0 = excelente

- κ : 0,40 - 0,75 = buena

- κ : < 0,40 = pobre

Una de las aportaciones del CNMD del año 2000³⁴ fue analizar la variabilidad y el grado de acuerdo inter-observador e intra-observador. Se analizaron los datos obtenidos tras la valoración de 85 lesiones melanocíticas por los 40 expertos en dermatoscopia de todo el mundo. El acuerdo entre distintos observadores fue bueno en el caso del retículo pigmentado, las estructuras vasculares y las de regresión. Sin embargo, signos como los puntos/glóbulos, las proyecciones radiales, el velo azul blanquecino y las áreas de hipopigmentación, no mostraron suficiente reproductibilidad inter-observador ($\kappa < 0,40$)³⁴.

.....8.7 Papel de la dermatoscopia en la estimación preoperatoria del índice de Breslow.

Como se ha explicado con anterioridad, el grosor del melanoma medido histológicamente mediante el IB es el principal parámetro diagnóstico que determina el manejo clínico y pronóstico del melanoma.

Se ha intentado estudiar si otros métodos pueden ayudar a inferir el grosor del melanoma sin recurrir al estudio histológico. Diversos autores estudiaron la asociación entre el aspecto clínico de relieve sobre la superficie cutánea o "palpabilidad" del melanoma, y el grosor histológico del melanoma. En el estudio de Taylor y cols.⁶⁷ se clasificó los melanomas en las categorías grueso, plano, palpable y nodular, y se estudió la correlación con los diferentes

grados histológicos de profundidad tumoral medidos mediante el IB (< 0,76 mm, 0,76 - 1,5 mm, y > 1,5 mm, respectivamente). En este estudio se encontró una relación estadísticamente significativa entre el relieve clínico de los melanomas y su grosor histológico. Sin embargo, posteriormente O' Donnell y cols.⁶⁸ confirmaron que la "palpabilidad" del melanoma no es un signo adecuado para el grado de invasión dérmica, y no recomiendan utilizar este parámetro para determinar el margen quirúrgico seguro en la exéresis de las lesiones. En su estudio⁶⁸, argumentan que aparte de las lesiones planas, que invariablemente predicen melanomas de menos de 0,76 mm de espesor, las lesiones palpables y, más raramente las nodulares, pueden manifestarse clínicamente como "delgadas". Este hecho podría explicarse por la presencia de un Infiltrado inflamatorio, desmoplasia, o un nevus en el contexto del melanoma que podría subestimar el resultado del IB de los melanomas estudiados.

La ecografía es el segundo método que parecía prometedor en el diagnóstico preoperatorio del grosor del melanoma. Sin embargo, en un estudio realizado por Pellacani y cols.⁶⁹, la medición ecográfica fue mayor que la histológica en 67 de 88 casos, con una sobreestimación media de aproximadamente 0,37 mm, y todos los melanomas delgados de 0,5 a 1 mm de grosor fueron clasificadas erróneamente. La explicación a esta falta de precisión diagnóstica se podría deber a los mismos argumentos explicados en el estudio de O' Donnell⁶⁸ (presencia de un Infiltrado inflamatorio, desmoplasia o un nevus en el contexto del melanoma).

Por último, también se ha investigado la dermatoscopia como tercer método de estimación preoperatoria del grosor tumoral. Argenziano y cols.⁷⁰ estudiaron si a partir de esta técnica se podría inferir prequirúrgicamente el grosor del melanoma, ya que determinados signos dermatoscópicos se suelen corresponder histológicamente a un grado de invasión más o menos profundo. Se estudió la presencia de 9 criterios dermatoscópicos en 74 melanomas

cutáneos (41 melanomas "finos" de < 0,76 mm de grosor histológico, y 31 "gruesos" de espesor > 0,76 mm). Se encontró una asociación significativa entre la presencia de la retículo y los melanomas "finos" y entre la presencia de áreas azul-gris y presencia de patrón vascular atípico con melanomas "gruesos". En un estudio posterior, Argenziano y cols.⁷¹ intentaron combinar los criterios clínicos y dermatoscópicos que habían resultado estadísticamente significativos en su estudio anterior⁷⁰ y crear un algoritmo para predecir el grosor de 122 melanomas de manera más precisa que con dermatoscopia o clínica de manera independientes. La combinación de los criterios clínicos de palpabilidad y diámetro con los signos dermatoscópicos retículo pigmentado, velo azul-gris, y patrón vascular atípico, permitió una predicción correcta del grosor histológico en el 89 % de los casos de melanoma cuando se clasificaron en dos grupos de $IB \leq 0,75$ mm e $IB > 0,75$ mm, en comparación con el 75 % de melanomas correctamente clasificados atendiendo sólo a los criterios de palpabilidad clínica, y el 80 % de los melanomas clasificados únicamente con dermatoscopia. Cuando los melanomas se subdividieron en subgrupos de $\leq 0,75$ mm, $0,75 - 15$ mm y >15 mm, el modelo clasificó correctamente el 68% de los casos. En el estudio llevado a cabo por Pizzichetta y cols.⁷², estudiaron 37 pacientes con melanoma in situ y 53 pacientes con melanoma invasor y concluyeron que no había diferencias significativas en la frecuencia de presentación de determinados signos dermatoscópicos concretos entre el grupo de melanomas delgados cuando se subdividían en grupos de melanoma in situ (MIS) y melanomas invasores finos con $IB < 0.75$ mm. En este mismo estudio⁷² las tres diferencias que se constataron según el grosor de las lesiones fueron: los melanomas invasores con $IB > 0,75$ mm presentaron con menos frecuencia retículo pigmentado atípico y menos pseudópodos con respecto a los MIS, el velo azul se presentó en el 100 % de los tumores con $IB > 0.75$ mm con respecto al 78 % de los MIS, y las zonas blancas cicatriciales y el patrón vascular puntiforme sólo se presentaron en

pacientes con melanomas invasores. En el estudio de Stante y cols.⁷³ se investigó la presencia de 10 criterios dermatoscópicos y se concluyó una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de retículo pigmentado y melanomas con un IB \leq 0,75 mm y por otro lado, las proyecciones radiales, el patrón vascular atípico y las áreas azul-gris se asociaron con melanomas con IB $>$ 0,75 mm. Martins Da Silva y cols.⁷⁴ realizaron un estudio con el objetivo de estudiar los hallazgos dermatoscópicos de los melanomas finos con IB $<$ 0,75 mm y compararlos con los hallazgos de los MIS. Observaron que los melanomas delgados tienden a tener asimetría en los dos ejes, 3 o más colores, puntos o glóbulos atípicos, retículo atípico y proyecciones y los melanomas invasores finos se diferencian principalmente de los MIS porque presentan con mayor frecuencia 3 o más colores (los MIS presentan más frecuentemente 2 colores), velo azul-gris y áreas rojo-lechosas.

En el estudio de Ciudad-Blanco y cols.⁷⁵, se estudiaron las características clínicas y dermatoscópicas de los MIS con respecto a los melanomas invasores. Los colores azul-gris, rojo y blanco, así como el hallazgo de la combinación de estos colores y el patrón multicomponente fueron más frecuentes en los melanomas invasivos que en los MIS. En cuanto a las características dermatoscópicas locales, la estructura dermatoscópica que se observó con mayor frecuencia en los MIS fue el retículo pigmentado atípico. El resto de estructuras dermatoscópicas tuvieron una frecuencia baja en los MIS. Los puntos y glóbulos de distribución irregular, las estructuras blancas brillantes, las áreas homogéneas, el retículo invertido, las estructuras blanco-azuladas, el velo azul blanquecino y cualquier dato de vascularización fueron más frecuentes en los melanomas invasores que en los MIS.

Por último, González Álvarez y cols.⁷⁶ intentaron averiguar si había alguna relación entre la presencia de determinadas estructuras dermatoscópicas y positividad del ganglio centinela

(BSGC), como extensión pronóstica del IB elevado. En este estudio, la presencia de retículo pigmentado atípico se asoció a BSGC negativa, y sólo la presencia de ulceración dermatoscópica y mancha dermatoscópica se correlacionaron con un resultado positivo en la BSGC, pero no se encontró ninguna relación con la presencia de velo azul-blanco, estructuras de regresión o vasos atípicos.



JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

1 Justificación.

El grosor del melanoma es el principal parámetro diagnóstico que determina el manejo clínico y pronóstico del melanoma. Los melanomas de poco grosor tienen muy poca probabilidad de diseminación, y por tanto son altamente curables. El índice de Breslow (IB) es el indicador más preciso para medir el espesor del tumor. A partir del valor del IB y otros parámetros histológicos, el clínico determina decisiones terapéuticas tan importantes como los márgenes de escisión quirúrgica del melanoma y la selección de los pacientes que deben ser sometidos a biopsia del ganglio centinela, de acuerdo con las últimas guías de consenso de estadificación del melanoma.

La dermatoscopia es una técnica no invasiva que permite examinar mejor las lesiones cutáneas mediante un sistema de magnificación y una disminución los fenómenos de refracción y reflexión de la luz sobre la piel. Se han realizado un número reducido de estudios que han intentado estimar el grosor tumoral a partir de unos determinados hallazgos clínicos y/o dermatoscópicos con resultados predictivos moderados. El realizar una estimación más precisa del grosor podría tener ventajas importantes: permitiría una mejor planificación quirúrgica disminuyendo el número de escisiones innecesarias y predecir con más exactitud la necesidad de realización la biopsia selectiva de ganglio centinela.

2 Hipótesis

- El grosor del melanoma se puede estimar prequirúrgicamente a partir de determinados parámetros clínicos y dermatoscópicos.

3 Objetivos

- **Objetivo principal:**

- Estimar el índice de Breslow a partir de parámetros clínicos y dermatoscópicos.

- **Objetivos específicos u operacionales:**

1- Evaluar la concordancia intra e interobservador para la determinación de las variables dermatoscópicas.

2- Establecer qué variables clínicas y dermatoscópicas de los melanomas se asocian con el índice de Breslow.

3- Analizar si la suma de la información dermatoscópica ayuda a mejorar la estimación prequirúrgica del índice de Breslow, respecto a la información clínica como único método diagnóstico.

4- Evaluar la capacidad predictiva de los criterios clínicos y dermatoscópicos para clasificar un caso de melanoma en un intervalo concreto en el que se segmenta el índice de Breslow, según las clasificaciones de la AJCC 2017 y 2009.

5- Identificar las características clínicas y dermatoscópicas que permiten estimar si un melanoma es *in situ*, tiene más de 0,8 mm o tiene más de 2 mm.

- Objetivos secundarios:

- Establecer la asociación entre las variables clínicas y epidemiológicas con las variables dermatoscópicas.

- Establecer la asociación entre las variables histológicas (a excepción del IB), y las variables dermatoscópicas.



PACIENTES Y MÉTODO

1 Ámbito del estudio.

El estudio incluyó 410 melanomas de varios centros hospitalarios. 261 melanomas procedían de la Consulta de Lesiones Pigmentadas del Hospital General Universitario de Alicante, 54 melanomas provenientes del Instituto Valenciano de Oncología y 93 casos del Hospital Son Llatzer de Palma de Mallorca. Para la segunda validación del algoritmo generado, se utilizaron 106 casos adicionales de melanoma provenientes del Hospital Santa Tecla de Tarragona, con lo que la suma total de melanomas estudiados es de 516.

2 Diseño del estudio.

Se trata de un estudio observacional transversal.

3 Sujetos del estudio.

.....3.1 Criterios de inclusión

Melanomas primarios cutáneos de tronco y extremidades, de los que se disponía de imagen clínica y dermatoscópica 'in vivo' de calidad que permitiera un correcto diagnóstico. El diagnóstico preoperatorio se estableció en base a criterios clínicos y dermatoscópicos, utilizando el procedimiento de diagnóstico en dos pasos estandarizado en el "*Consensus Net Meeting of Dermoscopy*" (CNMD)³⁴. Todos los melanomas fueron confirmados histológicamente.

.....3.2 Criterios de exclusión.

- Pacientes con melanoma sin imagen clínica o dermatoscópica.
- Melanomas con fotos dermatoscópicas de mala calidad.
- Melanomas sin informe histológico, o con informe que no reportara específicamente el Índice de Breslow.
- Metástasis cutáneas de melanoma.
- Melanomas acrales, de mucosas y situados en la cabeza.

.....3.3 Estrategia de recogida de información.

Durante el período de estudio se recogieron las variables clínicas de todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión. Dichas variables fueron registradas en una base de datos diseñada a tal efecto (ver anexo VI). Todos los melanomas fueron fotografiados clínicamente y asimismo se tomaron imágenes dermatoscópicas, utilizando el sistema DermLite Foto (3Gen, LLC, Dana Point, Ca, USA) montado sobre una cámara digital Canon Powershot G9 o G12 (magnificación 10x). Se realizó una sola fotografía dermatoscópica si el tamaño del melanoma lo permitía (cabía en el objetivo) o varias si era más grande, registrándose imágenes de la periferia (borde), de las áreas centrales más representativas y de áreas con “especial interés” por su carácter diferenciado, especialmente representativo o singular. Las imágenes fueron almacenadas y archivadas en la base de datos de imágenes central del Servicio de Dermatología del Hospital. Las imágenes clínicas y dermatoscópicas, así como las informaciones clínica e histológica de todos los melanomas fueron examinadas y analizadas conjuntamente por dos observadores (J.B.R.) y (L.F.R.).

Del total de melanomas inicialmente seleccionados (553) se excluyeron 143 melanomas por las siguientes razones: carecer de foto clínica o dermatoscópica, por presentar una foto

dermatoscópica de mala calidad, estar localizados en cabeza y zonas acras, o por no disponer de informe histológico.

Estos 410 melanomas fueron los finalmente incluidos en el estudio. Con ellos se realizó el análisis estadístico bivariante y multivariante, y a partir de ellos se generó un algoritmo diagnóstico y su primera validación.

Centro de procedencia	Casos incluidos inicialmente	Casos finales
HGUA	354	261
IVO	71	56
S. LLATZER	128	93
Total acumulado	553	410

Para la segunda validación del algoritmo generado, las imágenes de los melanomas procedentes del Hospital de Santa Tecla fueron remitidas sin datos histológicos para un análisis ciego de las características dermatoscópicas de estos casos. Posteriormente, se enviaron al HGUA los datos de IB de los melanomas estudiados, para poder completar el estudio estadístico.

4 Descripción de las variables.

.....4.1 Variables de identificación.

-**Número de registro:** cada vez que se introdujo un paciente en la base de datos se le asignó un número.

-**Número de historia:** es el número de historia asignado por el hospital y que corresponde al paciente para su identificación.

-**Fecha de consulta:** corresponde a la fecha en la que el paciente fue atendido y en la que se tomaron las imágenes clínicas y dermatoscópicas.

.....4.2 Variables explicativas.

.....4.2.1 Variables epidemiológicas.

- **Edad:** se expresa en años.

Se expresa de dos formas:

1. Como variable continua.
2. Agrupada para su análisis estadístico en:

Percentil 0 a percentil 25 (p0-p25): < 45 años.

Percentil 25 a percentil 50 (p25-p50): 45 - 57 años.

Percentil 50 a percentil 75 (p25-p50): 58 - 68 años.

Percentil 75 a percentil 100 (p50-p100): > 68 años.

- **Sexo:** 1. Hombre, 2. Mujer.

- **Centro de procedencia:** 1. Hospital General Universitario de Alicante. 2. Instituto Oncológico Valenciano (IVO). 3. Hospital Son Llatzer.

.....4.2.2 Variables clínicas.

- **Localización anatómica:** 1. Cuello, 2. Tórax, 3. Abdomen, 4. Espalda, 5. Miembros superiores, 6. Miembros inferiores.

- **Aspecto clínico:** 1. Superficial (si se presentaba en forma de mácula , pápula o placa de superficie lisa y plana y donde se conservaban las líneas de la piel), 2. Palpable (si presentaba una proporción de la lesión sobreelevada), 3. Nodular (si se presentaba en forma de lesión sobreelevada de superficie redondeada y lisa).

- **Diámetro:** 1. < 6mm, 2. 6 – 15 mm, 3. > 15 mm.

- **Borde:** 1. Regular, 2. Irregular.

- **Simetría:** 1. Simétrico, 2. Asimétrico

- **Color:** 1. Marrón, 2. Negro, 3. Azul, 4. Rosado, 5. Policromo (si presentaba 2 o más colores dentro de la misma lesión).

- **Presencia de cuatro colores o más:** 1. Presencia, 2. Ausencia.

- **Presencia de regresión clínica:** 1. Presencia, 2. Ausencia.

.....4.2.3 Variables dermatoscópicas.

-**Patrón global:** 1. Reticular, 2. Globular, 3. Homogéneo, 4. Estallido, 5. Multicomponente, 6. Inespecífico.

- **Retículo pigmentado:** 1. Presencia, 2. Ausencia.

- **Retículo invertido:** 1. Presencia, 2. Ausencia.

- **Falso retículo invertido:**1. Presencia, 2. Ausencia.

- **Retículo en más del 50% de la lesión:** 1. Presencia, 2. Ausencia.

- **Retículo central:** 1. Presencia, 2. Ausencia.

- **Retículo periférico focal:** 1. Presencia, 2. Ausencia.

- **Estructuras cristalinas típicas:** 1. Presencia, 2. Ausencia.
- **Estructuras cristalinas atípicas:** 1. Presencia, 2. Ausencia.
- **Glóbulos:** 1. Presencia, 2. Ausencia.
- **Glóbulos centrales:** 1. Presencia, 2. Ausencia.
- **Glóbulos periféricos:** 1. Presencia, 2. Ausencia.
- **Puntos:** 1. Presencia, 2. Ausencia.
- **Rosetas:** 1. Presencia, 2. Ausencia.
- **Manchas:** 1. Presencia, 2. Ausencia.
- **Hipopigmentación focal:** 1. Presencia, 2. Ausencia.
- **Presencia de estructuras vasculares:** 1. Presencia, 2. Ausencia.
- **Tipo de estructura vascular predominante:** 1. Vasos puntiformes, 2. Vasos en horquilla, 3. Vasos en coma, 4. Vasos en sacacorchos, 5. Vasos irregulares polimorfos, 6. Vasos glomerulares, 7. Vasos arboriformes.
- **Tipo de estructura vascular predominante agrupado:** 1. Vasos puntiformes, 2. Vasos en horquilla, vasos en coma, vasos en sacacorchos, vasos glomerulares, 3. Vasos arboriformes.
- **Combinación de estructuras vasculares en la misma lesión:** 1. Presencia, 2. Ausencia.
- **Presencia de regresión:** 1. Blanca, 2. Azul, 3. Mixta, 4. Ausencia de regresión.
- **Regresión en más del 50% de la lesión:** 1. Presencia, 2. Ausencia.
- **Velo azul-gris:** 1. Presencia, 2. Ausencia.

- **Áreas azules:** 1. Presencia, 2. Ausencia.

- **Áreas rojo-lechosas:** 1. Presencia, 2. Ausencia.

- **Áreas poligonales grises:** 1. Presencia, 2. Ausencia.

- **Pseudópodos:** 1. Presencia, 2. Ausencia.

- **Proyecciones radiales:** 1. Presencia, 2. Ausencia.

- **Ulceración:** 1. Presencia, 2. Ausencia.

.....4.2.4 Variables histológicas.

- **Grosor de la lesión primaria o índice de Breslow (IB)** como variable continua: expresado en mm y con 2 cifras decimales. Se realizaron 2 segmentaciones del IB en diferentes intervalos (Basados en las clasificaciones de la AJCC de 2009 y de 2017).

- **Índice de Breslow segmentado según la AJCC versión 2017:**

1. In situ
2. < 0,8 mm
3. 0,8 mm – 2 mm
4. > 2mm – < 4mm
5. > 4mm

- **Índice de Breslow segmentado según la AJCC versión 2009:**

1. In situ
2. < 1 mm
3. 1 mm – 2 mm
4. > 2 mm – < 4 mm
5. > 4 mm

- **Tipo histológico:** 1. Melanoma de extensión superficial, 2. Léntigo maligno, 3. Melanoma nodular, 4. Melanoma desmoplásico, 5. Melanoma no especificado.

- **Ulceración:** 1. Presencia, 2. Ausencia.

- **Nevus asociado:** 1. Presencia, 2. Ausencia.

- **Mitosis:** 1. ≥ 1 mitosis por campo. 2. < 1 mitosis por campo.

- **Regresión:** 1. Presencia, 2. Ausencia.

5 Aspectos éticos y confidencialidad de los datos.

Se trata de un estudio observacional en el que los datos obtenidos proceden de la práctica clínica habitual, en la que se realizan fotos clínicas y dermatoscópicas de manera rutinaria. De modo que, en todos los casos, el consentimiento para tomar las fotografías fue verbal.

Una vez que el paciente se introducía en la base de datos se le asignaba un número de caso y se eliminaban los datos de identificación, exceptuando su fecha de nacimiento que era empleada para calcular la edad al diagnóstico. La información contenida en la base de datos era de carácter confidencial y manejada únicamente por los dermatólogos implicados en este estudio.

6 Análisis de los datos

El análisis estadístico bivariante y del estudio de regresión lineal se realizó con el programa estadístico **SPSS versión 24.0** para Windows (SPSS Inc; Illinois, EEUU). Para todas las pruebas se aceptó un valor de significación del 5 %.

Para la elaboración de los árboles de decisión y el estudio de regresión logística se requirió de la ayuda del Departamento de Estadística de la UMH y se empleó el **lenguaje estadístico R** para el análisis de los datos.

.....6.1 Etapa previa: Estudio piloto

Tras una primera fase de instrucción en la que se definieron los criterios operacionales se realizó un **estudio piloto** para probar la consistencia del proceso de medición de las variables dermatoscópicas. Los observadores fueron 2 médicos especialistas en Dermatología.

El diseño del piloto correspondía a un estudio de bloque completo para 2 exploradores obtenido sobre 31 pacientes por 2 réplicas (2 x 31 x 2).

Las imágenes fueron elegidas al azar entre los 410 casos incluidos en el estudio. Entre la primera visualización y su réplica hubo más de 3 meses para evitar el sesgo de recuerdo. Fueron necesarias varias sesiones para obtener un consenso de los criterios operacionales y mejorar la concordancia.

Para el análisis de la fiabilidad de las observaciones intra e interobservador de las variables dermatoscópicas se realizó el cálculo del valor κ . Un valor de κ de 1 indica acuerdo perfecto; los valores mayores de 0.75 son considerados excelentes; valores entre 0.40 y 0.75 se consideran buenos; y los valores por debajo de 0.40 se consideran un acuerdo pobre entre los observadores.

.....6.2 Etapa 1. Estudio descriptivo global.

.....6.2.1 Examen de la distribución de las variables continuas

Se realizó el **test de Kolmogorov-Smirnov** para evaluar la diferencia entre las distribución de las variables continuas y la distribución normal. Se analizaron el Índice de Breslow y la edad.

.....6.2.2 Análisis descriptivo de las variables clínica, epidemiológicas, dermatoscópicas e histológicas.

Para realizar el análisis descriptivo de las variables cuantitativas (edad e índice de Breslow) se utilizó como medida de tendencia central la **mediana** y como medidas de dispersión los percentiles 25 y 75 (**P25-P75**) La utilización de la mediana y percentiles fue debido a que el **test de Kolmogorov-Smirnov** indicaba que la distribución estas variables era diferente a la normal. Se realizó una transformación logarítmica del índice de Breslow para ulterior tratamiento estadístico. Para las variables cualitativas se utilizó el **número** de individuos con esa característica y su **porcentaje**.

.....6.3 Etapa 2. Establecer si existe asociación entre el índice de Breslow y el resto de las variables (clínicas, epidemiológicas, dermatoscópicas e histológicas).

Para analizar el presente objetivo, se realizó un estudio de la relación existente entre el índice de Breslow con las variables clínicas y epidemiológicas, las variables dermatoscópicas y las histológicas de manera independiente. Para comparar el índice de Breslow (variable cuantitativa) con las variables cualitativas se utilizaron tests no paramétricos. Cuando la variable cualitativa tenía dos valores posibles se utilizó un test para dos muestras independientes (**U de Mann-Whitney**). Cuando la variable cualitativa tenía más de dos valores se utilizó un test para k muestras independientes (test **H de Kruskal-Wallis**). Para analizar la

relación entre índice de Breslow y edad (ambas variables cuantitativas continuas) se realizó un **test de correlación de Spearman**.

.....6.4 Etapa 3. Establecer si existe relación entre las variables clínicas, epidemiológicas e histológicas, con las variables dermatoscópicas.

Para el análisis de la relación entre las diversas variables clínicas, epidemiológicas e histológicas (sexo, localización corporal de las lesiones, aspecto clínico de las lesiones, diámetro en segmentos de las lesiones, presencia de cuatro colores o más en la imagen clínica, presencia de regresión en la imagen clínica, tipo histológico, índice de Breslow segmentado, ulceración, presencia de nevus asociado, presencia de 1 o más mitosis, presencia de regresión en histología) y cada una de las variables dermatoscópicas, se construyeron tablas de contingencia y se utilizó el **test de Chi-cuadrado** para comparar porcentajes. En el estudio de comparación de la variable edad (variable cuantitativa continua) con cada una de las variables dermatoscópicas se representaron la mediana y los percentiles y se utilizó un test para dos muestras independientes (**U de Mann-Whitney**) y cuando la variable cualitativa tenía más de dos valores se utilizó un test para k muestras independientes (test **H de Kruskal-Wallis**).

.....6.5 Etapa 4. Estudio de regresión lineal. Estudio del peso relativo de cada una de las variables clínicas y dermatoscópicas con el índice de Breslow cuando interaccionan en conjunto.

Se realizó una **regresión lineal** para estimar como influyen estas variables cuando actúan simultáneamente sobre el IB. Primero se realizó la regresión lineal con las variables clínicas, después con las variables dermatoscópicas y finalmente, de manera conjunta con el índice de Breslow. Primero se seleccionaron todas aquellas variables que fueron estadísticamente

significativas en el análisis bivariante. Dado el gran número de variables que interactuaban, se estudiaron varios modelos. De entre ellos se ha seleccionado uno, que recoge aquellas variables que son capaces de explicar por sí mismas, de manera suficientemente independiente de las demás, el índice de Breslow, teniendo en cuenta el resultado del coeficiente de determinación (R^2). El Coeficiente de Determinación (R^2), que es el cuadrado del coeficiente de correlación de Pearson, y da la proporción de variación de la variable Y que es explicada por la variable X (variable predictora o explicativa). Si la proporción es igual a 0, significa que la variable predictora tiene nula capacidad predictiva para predecir (Y). Cuanto mayor sea la proporción, mejor será la predicción. Si llegara a ser igual a 1 la variable predictora explicaría toda la variación de Y, y las predicciones no tendrían error. El R^2 ajustado tiene en cuenta el tamaño del conjunto de datos, y su valor es ligeramente inferior al de su correspondiente R^2 .

.....6.6 Etapa 5. Construcción de un árbol de decisión para predicción del índice de Breslow a partir de criterios clínicos y dermatoscópicos del melanoma.

Un **árbol de decisión** es una forma gráfica y analítica de representar todos los eventos (sucesos) que pueden surgir a partir de una decisión asumida en cierto momento. Nos ayudan a tomar la decisión “más acertada”, desde un punto de vista probabilístico, ante un abanico de posibles decisiones . En este trabajo hemos construido dos árboles de decisiones para estimar la probabilidad que tiene cada melanoma de estar clasificado en cada uno de los segmentos en los que hemos dividido la variable IB, según los criterios clínicos y dermatoscópicos que presenta cada lesión. El primer árbol lo hemos construido según los intervalos de IB de la clasificación de la AJCC de 2017, y el segundo árbol según los intervalos de IB de la AJCC de 2009.

Para elegir las variables clínicas y dermatoscópicas que debían formar parte del árbol de decisiones, se utilizó el método de **Random Forests (o random forests) para lenguaje estadístico R**, también conocido en castellano como “Selvas Aleatorias”. Este método consiste en una combinación de árboles predictores tal que cada árbol depende de los valores de un vector aleatorio probado independientemente y con la misma distribución para cada uno de éstos. Es una modificación sustancial de *baggin* que construye una larga colección de árboles no correlacionados y luego los promedia. El análisis de la matriz resultante del conjunto de árboles aleatorios, determinará si este modo de construcción del algoritmo es adecuado. Se calculó el coeficiente de Gamma Goodman-Kruskal para medir la asociación entre las variables ordinales (segmentos de IB), que muestra cuántos pares concordantes existen más que discordantes, dividido entre el número total de pares sin incluir los empates, y que como se trata de una medida de correlación oscila entre +1 y -1.

Una vez se comprobó mediante el coeficiente gamma resultante del análisis de *Random Forests* que el modelo ajustaba correctamente, se procedió a construir el árbol. El árbol se construyó con 300 melanomas y se comprobó el ajuste del modelo (validación) clasificando el resto de los melanomas de la muestra (110) según su algoritmo.

Para el diseño del árbol final se tuvieron en cuenta los cálculos de prueba en los que se comprobó que los grupos de melanomas de grosor entre 2 y 4 mm no eran bien clasificados por el árbol, por lo que decidimos poner el punto de corte superior a partir de $IB > 2$ mm. Pudimos realizar esta agrupación ya que la decisión no altera la actitud en las decisiones clínicas (según las clasificaciones de la AJCC).

Otra consideración importante para interpretar correctamente los resultados, es que decidimos agrupar los vasos en horquilla, en sacacorchos y glomerulares en una sola etiqueta

de valor dentro de la variable “tipo de estructura vascular predominante”, ya que consideramos que estos vasos suelen aparecer en melanomas de un mismo grosor (intermedio) y que son muy difíciles de distinguir en la práctica diaria, por lo que desde un punto de vista práctico consideramos que facilitaría la interpretación del árbol.



.....6.7 Etapa 6. Estudio de regresión logística. Cálculo de OR de las variables clínicas y dermatoscópicas para la predicción del índice de Breslow.

Para estudiar la magnitud de la asociación entre las variables clínicas y dermatoscópicas y el IB segmentado según la clasificación de la AJCC de 2017 (con algunas modificaciones para mejorar los resultados del análisis estadístico), se ha utilizado un modelo de **regresión logística** que nos permite obtener la **odds ratio (OR)** con un intervalo de confianza del 95 % para cada una de las variables clínicas y dermatoscópicas. En estadística, la regresión logística es un tipo de análisis de regresión utilizado para predecir el resultado de una variable categórica (en nuestro caso la pertenencia a un segmento de IB o al segmento superior). Los valores de $OR > 1$ indican mayor riesgo de ser un melanoma de mayor grosor del punto de corte y las variables con $OR < 1$ indican mayor probabilidad de que el melanoma sea de menor grosor del punto de corte.

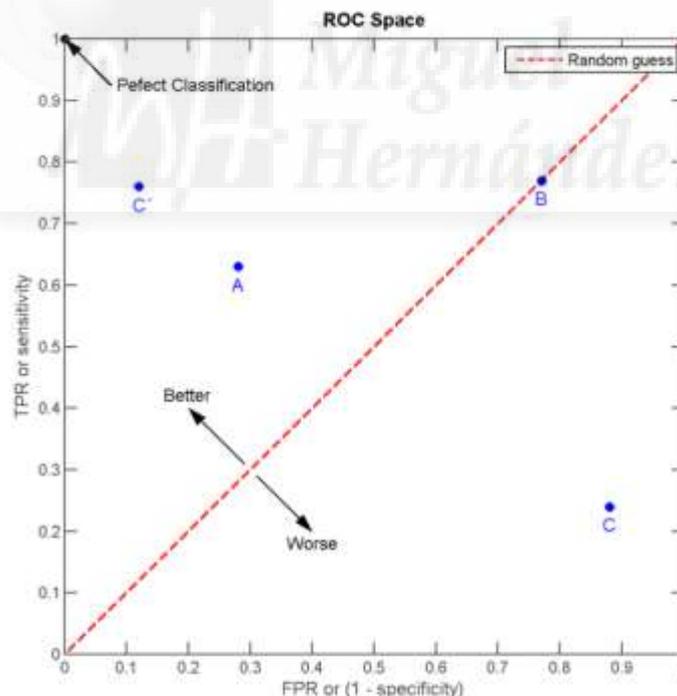
Vamos a estimar varios modelos que incluyan variables clínicas y dermatoscópicas que permitan la mayor predicción de paso de una categoría de "IB segmentado" a otra superior, ya que el paso no puede ser directo entre categorías no contiguas. Estos modelos se han construido en base a la clasificación de la AJCC de 2017, pero con algunas modificaciones que nos han permitido aumentar la calidad del análisis estadístico.

Los modelos propuestos en nuestro análisis son los siguientes:

- Modelo para caracterizar a los MIS frente al resto de melanomas.
- Modelo para caracterizar a los melanomas con $IB < 0.8$ mm frente a los melanomas con $IB \geq 0.8$ mm.
- Modelo para caracterizar melanomas con $IB \leq 2$ mm frente a melanomas con $IB > 2$ mm.

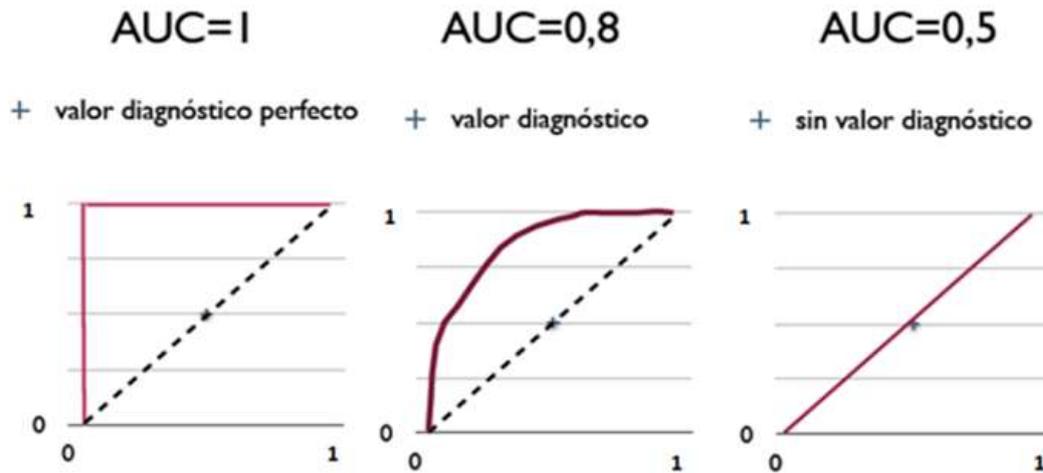
Se calcularon los valores de p para el **contraste Hosmer-Lemeshow** que es un test de bondad de ajuste al modelo propuesto. La hipótesis nula es que no hay diferencias entre los valores observados y los valores pronosticados (probabilidades, esto es, valor entre 0 - 1); la alternativa es que sí las hay. Por lo tanto aceptar la hipótesis nula indica que el modelo está bien ajustado. También se tuvieron en cuenta los residuos de Pearson para descartar que fueran muy altos (mayores a 2 en valor absoluto).

Se calcularon los valores de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de cada uno de los modelos, y finalmente calculamos las **Curvas ROC (Receiver Operating Characteristic Curve)** para cada uno de ellos. A continuación se hace un recordatorio del significado de las curvas ROC:



Curvas de rendimiento diagnóstico o curvas ROC:

- Miden sensibilidad y especificidad al mismo tiempo
- Se mide área bajo la curva (AUC) un valor comprendido entre 0,5 y 1, donde 1 representa un valor diagnóstico perfecto y 0,5 es una prueba sin capacidad discriminadora diagnóstica.



[0.5, 0.6): Test malo.
 [0.6, 0.75): Test regular.
 [0.75, 0.9): Test bueno.
 [0.9, 0.97): Test muy bueno.
 [0.97, 1): Test excelente

.....6.8 Etapa 7. Segunda validación del algoritmo de predicción del índice de Breslow con una muestra adicional de melanomas.

Realizamos una segunda comprobación de la validez para la predicción de nuestro árbol con un grupo extra de 106 melanomas. La primera comprobación la había realizado el propio sistema en el proceso de creación de árbol, como se ha explicado anteriormente, construyendo el árbol con una muestra de 300 melanomas (~ 75 % del total) y ajustando el modelo con los 110 melanomas restantes (~ 25 %). En esta ocasión partimos de la misma estructura de árbol pero creada con la muestra total de 410 melanomas y se puso a prueba con los 106 melanomas adicionales.

RESULTADOS

1 Etapa previa: Estudio piloto.

.....1.1 Análisis de consistencia intraobservador.

El análisis de consistencia intraobservador para los observadores 1 y 2 se presenta en las Tablas 1 y 2. En la Tabla 3 se representa el test de consistencia interobservador.



Tabla 1. Estudio de concordancia intraobservador 1.

VARIABLES	κ INTRAOBSERVADOR 1	p
Aspecto clínico	1,00	<0,0001
Color en la imagen clínica	1,00	<0,0001
Presencia de 4 colores o más en la imagen clínica	1,00	<0,0001
Simetría de la lesión	1,00	<0,0001
Simetría de bordes de la lesión	1,00	<0,0001
Presencia de regresión en la imagen clínica	0,80	<0,0001
Patrón global dermatoscópico	0,89	<0,0001
Presencia de retículo	1,00	<0,0001
Presencia de retículo invertido	1,00	<0,0001
Presencia de falso retículo invertido	1,00	<0,0001
Presencia de >50% retículo	1,00	<0,0001
Presencia de retículo central	1,00	<0,0001
Presencia de retículo periférico	0,78	0,006
Presencia de estructuras cristalinas típicas	0,49	0,001
Presencia de estructuras cristalinas atípicas	0,57	<0,0001
Presencia de glóbulos	0,87	<0,0001
Presencia de glóbulos centrales	1,00	<0,0001
Presencia de glóbulos periféricos	1,00	<0,0001
Presencia de puntos	1,00	<0,0001
Presencia de rosetas	1,00	<0,0001
Manchas	0,87	<0,0001
Presencia de hipopigmentación focal	1,00	<0,0001
Presencia de estructuras vasculares	0,80	<0,0001
Tipo de estructura vascular predominante presente	0,61	<0,0001
Combinación de estructuras vasculares	0,93	<0,0001
Presencia de regresión dermatoscópica	0,69	<0,0001
Presencia de regresión >50%	0,89	<0,0001
Presencia de velo	0,84	<0,0001
Presencia de áreas azules	0,87	<0,0001
Presencia de áreas rojo-lechosas	1,00	<0,0001
.Áreas poligonales grises	No	
Presencia de pseudópodos	1,00	<0,0001
Presencia de proyecciones radiales	1,00	<0,0001
Presencia de ulceración dermatoscópica	0,87	<0,0001

a. No se pueden calcular porque esta variable es constante.

Tabla 2. Estudio de concordancia intraobservador 2.

VARIABLES	κ INTRAOBSERVADOR 2	p
Aspecto clínico	0,95	<0,0001
Color en la imagen clínica	1,00	<0,0001
Presencia de 4 colores o más en la imagen clínica	0,93	<0,0001
Simetría de la lesión	1,00	<0,0001
Simetría de bordes de la lesión	0,87	<0,0001
Presencia de regresión en la imagen clínica	1,00	<0,0001
Patrón global dermatoscópico	1,00	<0,0001
Presencia de retículo	1,00	<0,0001
Presencia de retículo invertido	0,72	<0,0001
Presencia de falso retículo invertido	0,48	0,002
Presencia de >50% retículo	1,00	<0,0001
Presencia de retículo central	1,00	<0,0001
Presencia de retículo periférico	1,00	<0,0001
Presencia de estructuras cristalinas típicas	0,80	<0,0001
Presencia de estructuras cristalinas atípicas	0,56	0,008
Presencia de glóbulos	0,94	<0,0001
Presencia de glóbulos centrales	1,00	<0,0001
Presencia de glóbulos periféricos	0,87	<0,0001
Presencia de puntos	1,00	<0,0001
Presencia de rosetas	1,00	<0,0001
Manchas	1,00	<0,0001
Presencia de hipopigmentación focal	0,93	<0,0001
Presencia de estructuras vasculares	0,93	<0,0001
Tipo de estructura vascular predominante presente	0,80	<0,0001
Combinación de estructuras vasculares	0,93	<0,0001
Presencia de regresión dermatoscópica	0,91	<0,0001
Presencia de regresión >50%	0,90	<0,0001
Presencia de velo	1,00	<0,0001
Presencia de áreas azules	1,00	<0,0001
Presencia de áreas rojo-lechosas	0,91	<0,0001
.Áreas poligonales grises	No	
Presencia de pseudópodos	1,00	<0,0001
Presencia de proyecciones radiales	0,92	<0,0001
Presencia de ulceración dermatoscópica	1,00	<0,0001

a. No se pueden calcular porque esta variable es constante.

La consistencia intraobservador fue perfecta o excelente o buena para la mayoría de las estructuras dermatoscópicas en los observadores 1 y 2. Los menores índices de concordancia se obtuvieron en las variables : estructuras cristalinas (típicas y atípicas), tipo de estructura vascular y presencia de falso retículo invertido.

Tabla 3. Estudio de concordancia interobservador.

VARIABLES	κ INTRA-OBSERVADOR 2	p
Aspecto clínico	0,95	<0,0001
Color en la imagen clínica	1,00	<0,0001
Presencia de 4 colores o más en la imagen clínica	0,93	<0,0001
Simetría de la lesión	1,00	<0,0001
Simetría de bordes de la lesión	0,87	<0,0001
Presencia de regresión en la imagen clínica	0,80	<0,0001
Patrón global dermatoscópico	1,00	<0,0001
Presencia de retículo	1,00	<0,0001
Presencia de retículo invertido	0,72	<0,0001
Presencia de falso retículo invertido	0,78	<0,0001
Presencia de >50% retículo	1,00	<0,0001
Presencia de retículo central	1,00	<0,0001
Presencia de retículo periférico	0,78	<0,0001
Presencia de estructuras cristalinas típicas	0,80	<0,0001
Presencia de estructuras cristalinas atípicas	0,69	<0,0001
Presencia de glóbulos	0,94	<0,0001
Presencia de glóbulos centrales	1,00	<0,0001
Presencia de glóbulos periféricos	0,87	<0,0001
Presencia de puntos	1,00	<0,0001
Presencia de rosetas	1,00	<0,0001
Manchas	1,00	<0,0001
Presencia de hipopigmentación focal	0,93	<0,0001
Presencia de estructuras vasculares	0,87	<0,0001
Tipo de estructura vascular predominante presente	0,74	<0,0001
Combinación de estructuras vasculares	0,87	<0,0001
Presencia de regresión dermatoscópica	0,78	<0,0001
Presencia de regresión >50%	1,00	<0,0001
Presencia de velo	0,92	<0,0001
Presencia de áreas azules	1,00	<0,0001
Presencia de áreas rojo-lechosas	0,92	<0,0001
Áreas poligonales grises	No	
Presencia de pseudópodos	1,00	<0,0001
Presencia de proyecciones radiales	0,92	<0,0001
Presencia de ulceración dermatoscópica	0,87	<0,0001

b. No se pueden calcular porque esta variable es constante.

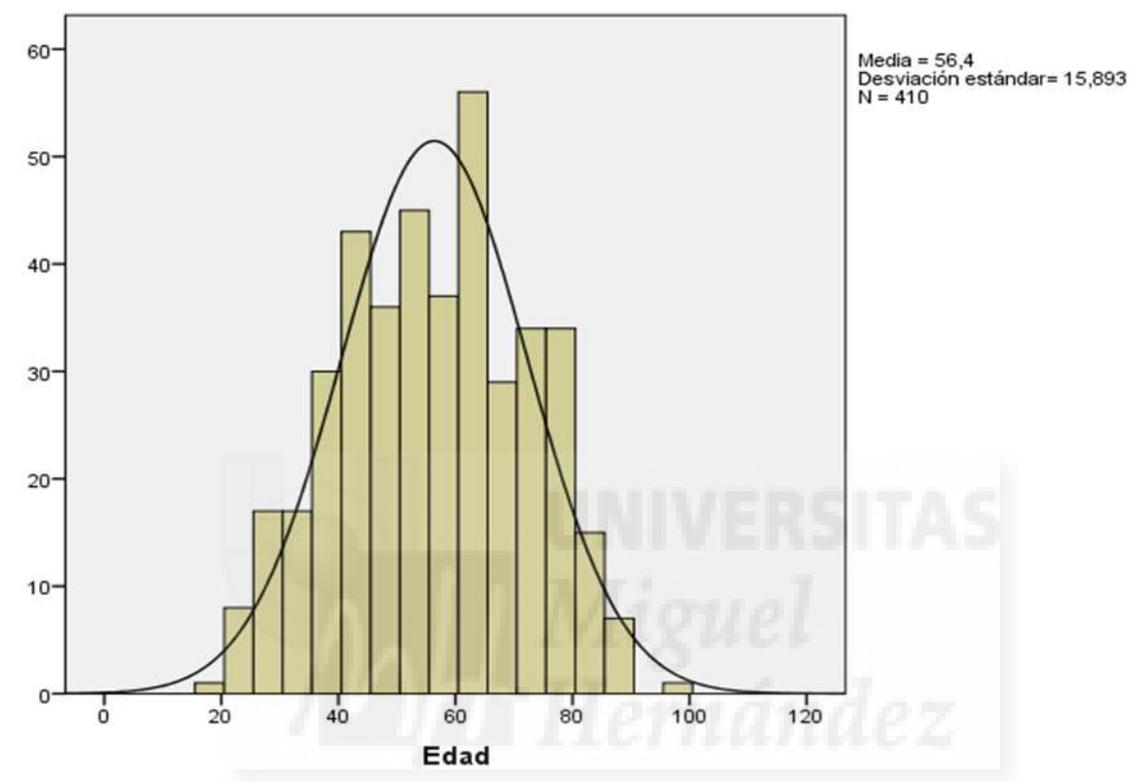
La consistencia interobservador fue perfecta o excelente para la mayoría de las estructuras dermatoscópicas.

2 Etapa 1: Estudio descriptivo global.

.....2.1 Análisis de distribución de las variables continuas.

La distribución de la variable edad se observa en la figura 1.

Figura 1. Gráfico de distribución de la edad de los pacientes estudiados.



Al realizar la prueba de Kolmogorov-Smirnov en la que la distribución a contrastar es la normal observamos los siguientes resultados que se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Estudio de la distribución de la edad. Test de Kolmogorov-Smirnov.

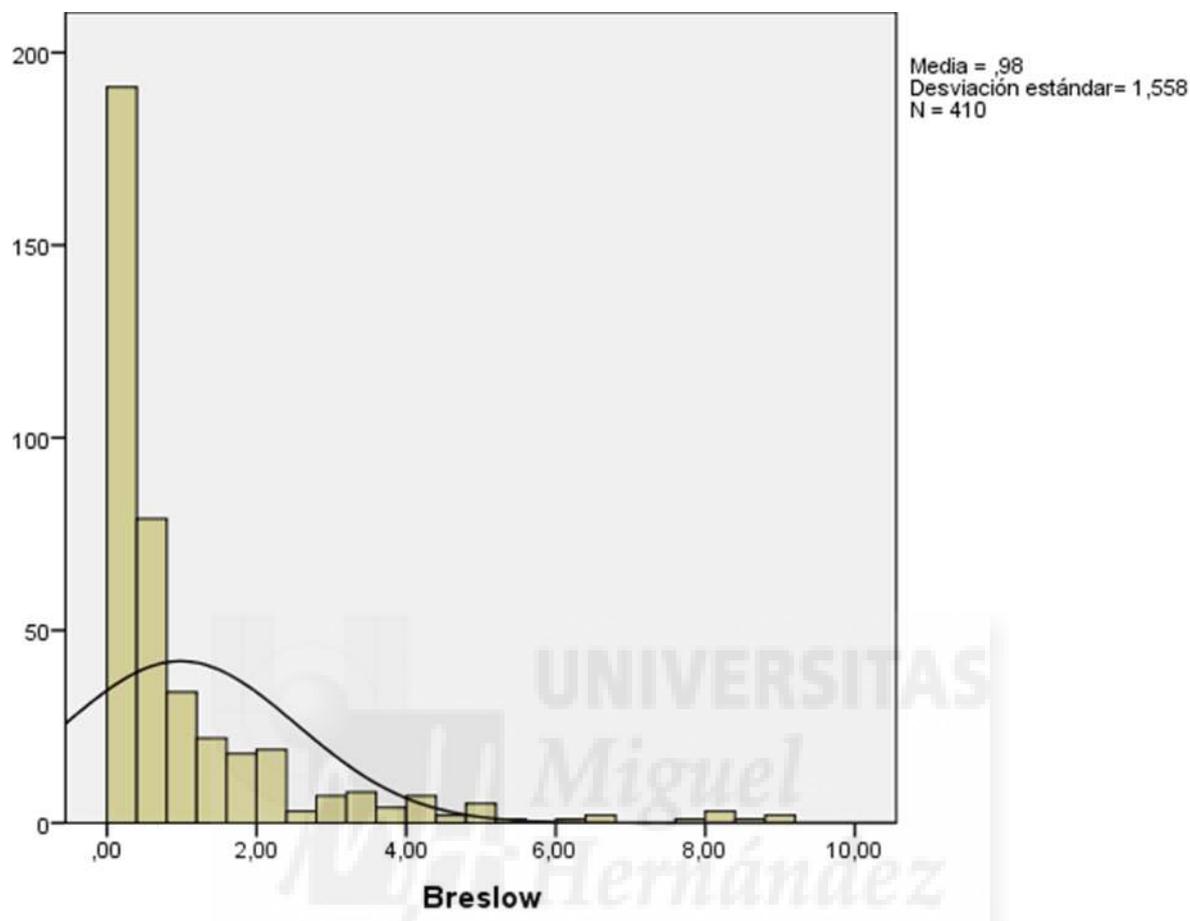
VARIABLES	EDAD
EDAD MEDIA*	56,4
DESVIACIÓN ESTÁNDAR*	15,893
SIGNIFICACIÓN	P=0.0001 RECHAZAR LA HIPÓTESIS NULA

* La distribución de contraste es la normal

Observamos que la distribución de la edad es diferente, de forma estadísticamente significativa, a la normal.

La distribución de la variable índice de Breslow (IB) se observa en la figura 2.

Figura 2. Gráfico de distribución del índice de Breslow de los melanomas estudiados.



Al realizar la prueba de Kolmogorov-Smirnov en la que la distribución a contrastar es la normal observamos los siguientes resultados que se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Estudio de la distribución de la edad. Test de Kolmogorov-Smirnov.

VARIABLES	Indice de Breslow
INDICE DE BRESLOW MEDIO*	0,98
DESVIACIÓN ESTÁNDAR*	1,558
SIGNIFICACIÓN	P<0,0001 RECHAZAR LA HIPÓTESIS NULA

* La distribución de contraste es la normal

Observamos que la distribución del índice de Breslow es diferente, de forma estadísticamente significativa, a la normal.

.....2.2 Análisis descriptivo de las variables clínicas, epidemiológicas, dermatoscópicas e histológicas.

El estudio descriptivo de las variables clínicas y epidemiológicas se presenta en la Tabla 6.

Tabla 6. Estudio descriptivo de las variables clínicas.

VARIABLE DERMATOSCÓPICA	DESCRIPTIVO TOTAL (n=410)		
	Número (porcentaje)	Mediana (P25-P75)	Media (DS)
SEXO			
Hombres	207 (50,5 %)		
Mujeres	203 (49,5 %)		
EDAD		56,5 (44 - 68)	56,4 (15,89)
LOCALIZACIÓN CORPORAL DE LAS LESIONES			
Cuello	7 (1,7 %)		
Tórax	39 (9,5 %)		
Abdomen	22 (5,4 %)		
Espalda	174 (42,4 %)		
Extremidades superiores	99 (24,1 %)		
Extremidades inferiores	69 (16,8 %)		
ASPECTO CLÍNICO DE LAS LESIONES			
Superficial	177 (43,2 %)		
Palpable	155 (37,8 %)		
Nodular	78 (19 %)		
DIÁMETRO DE LAS LESIONES (n=248)			
< 6 mm	43 (17,3 %)		
6 - 15 mm	148 (59,7 %)		
>15 mm	57 (23 %)		
COLOR DE LAS LESIONES EN LA IMÁGEN CLÍNICA			
Marrón	91 (22,2 %)		
Negro	50 (1,2 %)		
Rosado	5 (1,2 %)		
Policromo	309 (75,4 %)		
PRESENCIA DE 4 O MÁS COLORES EN LA IMÁGEN CLÍNICA	106 (25,9 %)		
SIMETRÍA DE LA LESIÓN EN LA IMÁGEN CLÍNICA	9 (2,2 %)		
BORDE DE LA LESIÓN			
Regular	27 (6,6 %)		
Irregular	383 (93,4 %)		
REGRESIÓN EN LA IMÁGEN CLÍNICA	197 (48 %)		

En nuestro estudio hemos incluido un total de 410 melanomas de tronco y extremidades. Del total de la muestra, el 49,5 % (n = 203) de los pacientes eran mujeres y el 50,5 % (n = 207) eran hombres. La edad media fue de 56,4 años y la mediana de 56,4 años.

En cuanto a la localización anatómica de las lesiones la mayoría de las lesiones se localizaron en espalda (32,4 %; n = 174), seguida de la localización en extremidades superiores (24,1 %; n = 99), extremidades inferiores (16,8 %; n = 69), tórax (9,5 %; n = 39), abdomen (5,4 %; n = 22), y por último cuello (1,7 %; n = 7).

Según su aspecto clínico, los melanomas planos superficiales fueron los más frecuentes (43,2 %; n = 177), seguidos por los palpables (37,8 %; n = 155) y por último los nodulares (19 %; n = 78). Los melanomas de dos o más colores (policromos) (75,4 % ; n = 309) y los de color marrón (22,2 % ; n = 91) predominaron claramente en nuestra muestra con respecto a los melanomas de color negro (1,2 %; n = 50), o de color rosado (1,2 % ; n = 5). El 25,9 % (n = 106) de los melanomas presentaban la combinación de cuatro o más colores en la misma lesión. Casi todos los melanomas presentaban asimetría estructural (97,8 % ; n = 401) y los bordes irregulares (93,4 % ; n = 383). Se pudo observar regresión en la imagen clínica en el 48 % (n = 197) de los pacientes.

El estudio descriptivo de las variables dermatoscópicas se presenta en la Tabla 7.

Tabla 7. Estudio descriptivo de las variables dermatoscópicas

VARIABLE DERMATOSCÓPICA	DESCRIPTIVO TOTAL (n=410) Número (porcentaje)
PATRÓN GLOBAL DERMATOSCÓPICO	
Reticular	140 (34,1 %)
Globular	9 (2,2 %)
En estallido	9 (2,2 %)
Multicomponente	184 (44,9 %)
Inespecífico	68 (16,6 %)
RETÍCULO ATÍPICO	318 (77,6 %)
RETÍCULO INVERTIDO	51 (12,4 %)
FALSO RETÍCULO INVERTIDO	20 (4,9 %)
RETÍCULO ATÍPICO EN > 50 % DE LA LESIÓN	86 (21 %)
RETÍCULO CENTRAL	45 (11 %)
RETÍCULO PERIFÉRICO FOCAL	38 (9,3 %)
ESTRUCTURAS CRISTALINAS ATÍPICAS (FINAS)	86 (21 %)
ESTRUCTURAS CRISTALINAS ATÍPICAS (GRUESAS)	95 (23,2 %)
GLÓBULOS	188 (45,9 %)
GLÓBULOS CENTRALES	24 (5,95 %)
GLÓBULOS PERIFÉRICOS	73 (17,8 %)
PUNTOS	330 (80,5 %)
ROSETAS	29 (7,1 %)
MANCHAS	229 (55,9 %)
HIPOPIGMENTACIÓN FOCAL	219 (53,4 %)
ESTRUCTURAS VASCULARES	192 (46,8 %)
ESTRUCTURA VASCULAR PREDOMINANTE (n=192)	
Vasos puntiformes	33 (17,2 %)
Vasos en horquilla	8 (4,2 %)
Vasos en sacacorchos	20 (10,4 %)
Vasos irregulares polimorfos	121 (63 %)
Vasos glomerulares	4 (2.1 %)
Vasos arboriformes	6 (3.1 %)
COMBINACION DE ESTRUCTURAS VASCULARES EN UNA	85 (20,7 %)
TIPO DE REGRESIÓN DERMATOSCÓPICA PRESENTE	
Blanca	48 (11,7 %)
Azul	64 (15,6 %)
Mixta	162 (39,5 %)
No regresión	136 (33,2 %)
REGRESIÓN EN > 50 % DE LA LESIÓN	93 (22,7 %)
VELO AZUL-GRIS	120 (29,3 %)
ÁREAS AZULES	283 (69 %)
ÁREAS ROJO LECHOSAS	125 (30,5 %)
ÁREAS POLIGONALES GRISES	11 (2,7 %)
PSEUDÓPODOS	31 (7,6 %)
PROYECCIONES	87 (21,2 %)
ULCERACIÓN DERMATOSCÓPICA	66 (16,1 %)

El patrón global dermatoscópico más frecuente fue el multicomponente (44,9 % ; n = 184), seguido por reticular (34,1 % ; n = 140) y el inespecífico (16,6% ; n = 68). Las variables dermatoscópicas que aparecieron en más del 50 % de las lesiones fueron: retículo pigmentado atípico (77,6 % ; n = 318), los puntos (80,5 % , n = 330), la hipopigmentación focal (53,4 % ; n =

219), y las áreas azules (69 % ; n = 283). También se encontraban frecuentemente estructuras vasculares (46,8 % ; n = 219) con una clara predominancia de los vasos irregulares polimorfos (63 % ; n = 121) sobre los demás tipos de vasos.

En la Tabla 8 se representa el estudio descriptivo de las variables histológicas.

Tabla 8. Estudio descriptivo de las variables histológicas.

VARIABLE DERMATOSCÓPICA	Número	DESCRIPTIVO TOTAL (n=410)	
		Mediana (P25-P75)	Media (DS)
BRESLOW		0,41 (0-1,20)	0,98 (1,56)
BRESLOW SEGMENTADO			
In situ	144 (35,1 %)		
< 0,8 mm	126 (30,7 %)		
0,8 -2 mm	81 (19,8 %)		
2 - 4 mm	38 (9,3 %)		
> 4 mm	21 (5,1 %)		
BRESLOW SEGMENTADO			
In situ	144 (35,1 %)		
< 1mm	144 (35,1 %)		
1 -2 mm	63 (15,4 %)		
>2-4 mm	38 (9,3 %)		
>4	21 (5,1 %)		
TIPO HISTOLÓGICO			
Melanoma de extensión	351 (85,6 %)		
Léntigo maligno	22 (5,4 %)		
Nodular	33 (8 %)		
Desmoplásico	3 (0,7 %)		
No especificado	1 (0,2 %)		
ULCERACIÓN EN HISTOLOGÍA			
Sí	45 (11 %)		
No	360 (87,8 %)		
NEVUS ASOCIADO			
Sí	146 (35,6 %)		
No	264 (64,4 %)		
MITOSIS			
≥ 1 mitosis	127 (31 %)		
< 1 mitosis	261 (63,7 %)		
REGRESIÓN HISTOLOGICA			
Presencia	151 (36,8 %)		
Ausencia	200 (48,8 %)		

La media del índice de Breslow de los melanomas fue de 0,98 mm y la mediana de esta variable se situó en el valor 0,41 mm. El 70,2 % de las lesiones tuvieron un espesor tumoral de < 1 mm. El tipo histológico más frecuente fue el melanoma de extensión superficial. La gran mayoría de las lesiones no estaban ulceradas histológicamente (87,8 % ; n = 360), ni presentaban nevus

melanocíticos asociados (64,4 %; n = 264). Aproximadamente un 30 % de las lesiones presentaron 1 o más mitosis y regresión en la histología.

- 3 Etapa 2. Establecer si existe asociación entre el índice de Breslow y el resto de las variables (clínicas, epidemiológicas, dermatoscópicas e histológicas).

En la Tabla 9 se representan los resultados obtenidos del estudio de la relación entre el índice de Breslow y la variables clínicas y epidemiológicas.



Tabla 9. Estudio de relación entre la variable índice de Breslow con cada una de las variables clínicas y epidemiológicas.

VARIABLE DERMATOSCÓPICA	NÚMERO TOTAL DE MELANOMAS (n=410)		
	Coefficiente de correlación	Mediana (P25-P75)	p
CENTRO DE PROCEDENCIA			
Hospital General Universitario de Instituto Valenciano de Oncología		0,3 (0-0,9) 0,7 (0,4-3)	<0,0001
Hospital S. Llatzer		0,6 (0-1,42)	
SEXO			
Hombres		0,42 (0-1,2)	0,982
Mujeres		0,40 (0-1,2)	
EDAD	0,168		0,010
LOCALIZACION CORPORAL DE LAS			
Cuello		0,5 (0,1-1,75)	0,031
Tórax		0 (0-1,25)	
Abdomen		0,15 (0- 0,56)	
Espalda		0,3 (0-0,9)	
Extremidades superiores		0,5 (0-1,9)	
Extremidades inferiores		0,61 (0,2-1,36)	
ASPECTO CLÍNICO DE LAS LESIONES			
Superficial		0 (0-0,39)	<0,0001
Palpable		0,6 (0-1)	
Nodular		2,25 (1,7-4,13)	
DIÁMETRO DE LAS LESIONES (n=248)			
<6 mm		0(0-0,5)	<0,0001
6-15 mm		0,2 (0-0,7)	
> 15 mm		0,7 (0-1,8)	
COLOR DE LAS LESIONES EN LA CLINICA			
Marrón		0 (0-0,3)	<0,0001
Negro		0 (0-0,45)	
Rosado		1,25 (0,14-2,02)	
Policromo		0,6 (0,05-1,7)	
PRESENCIA DE 4 COLORES O MÁS EN LA			
Si		1,73 (0,62-3)	<0,0001
No		0,2 (0-0,69)	
SIMETRÍA DE LA LESIÓN EN LA IMAGEN			
Simétrico		0,25 (0-2,05)	0,974
Asimétrico		0,42 (0-1,20)	
BORDE DE LA LESIÓN			
Regular		0,5 (0-1,8)	0,476
Irregular		0,4 (0-1,2)	
REGRESIÓN EN LA IMÁGEN CLINICA			
Si		0,4 (0-0,9)	0,164
No		0,5 (0-1,56)	

La edad mostró una asociación estadísticamente positiva con el índice de Breslow (coeficiente de correlación de Spearman de 0,168; p = 0,010). También encontramos una relación estadísticamente significativa entre el índice de Breslow y la localización anatómica de las

lesiones ($p = 0,031$), siendo la localización en extremidades inferiores la que presentó una mediana de IB más alta (0,61 mm), seguida del cuello (0.50 mm).

Otras asociaciones estadísticamente significativas fueron las relacionadas con las variables: aspecto clínico de las lesiones (figura 3), diámetro (figura 4), color predominante en la imagen clínica (figura 5) y presencia de cuatro colores o más en la imagen clínica (figura 6), todas con una $p < 0,0001$. Los melanomas clínicamente nodulares presentaron una mediana de IB de 2,25 mm, en comparación con los superficiales y los palpables con una mediana de 0 mm. Los melanomas > 15 mm de diámetro se asociaron con una mediana de IB de 0,7 mm, los que presentaban entre 6-15 mm de diámetro presentaron una mediana de 0,2 mm y en los < 6 mm de diámetro la mediana de IB fue de 0 mm. Un dato a destacar es que el color rosado presentó una mediana de IB de 1,25 mm con respecto a los melanomas policromos, con una mediana de 0,6 mm. La presencia en la imagen clínica de 4 colores o más se presentó con un IB de mediana 1,73 mm, mientras que los que presentaban menos de 4 colores tuvieron una mediana de IB de 0,2 mm.

Figura 3. Relación entre el índice de Breslow y el aspecto clínico de las lesiones.

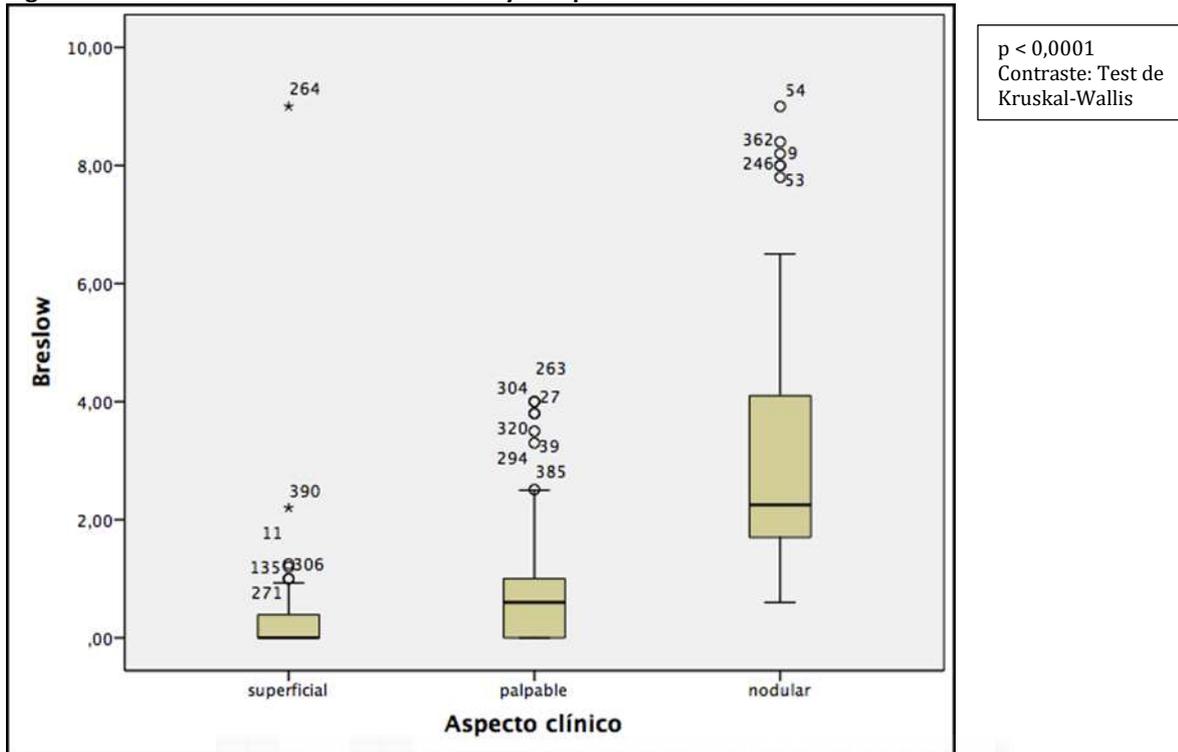


Figura 4. Relación entre el índice de Breslow y el diámetro de los melanomas.

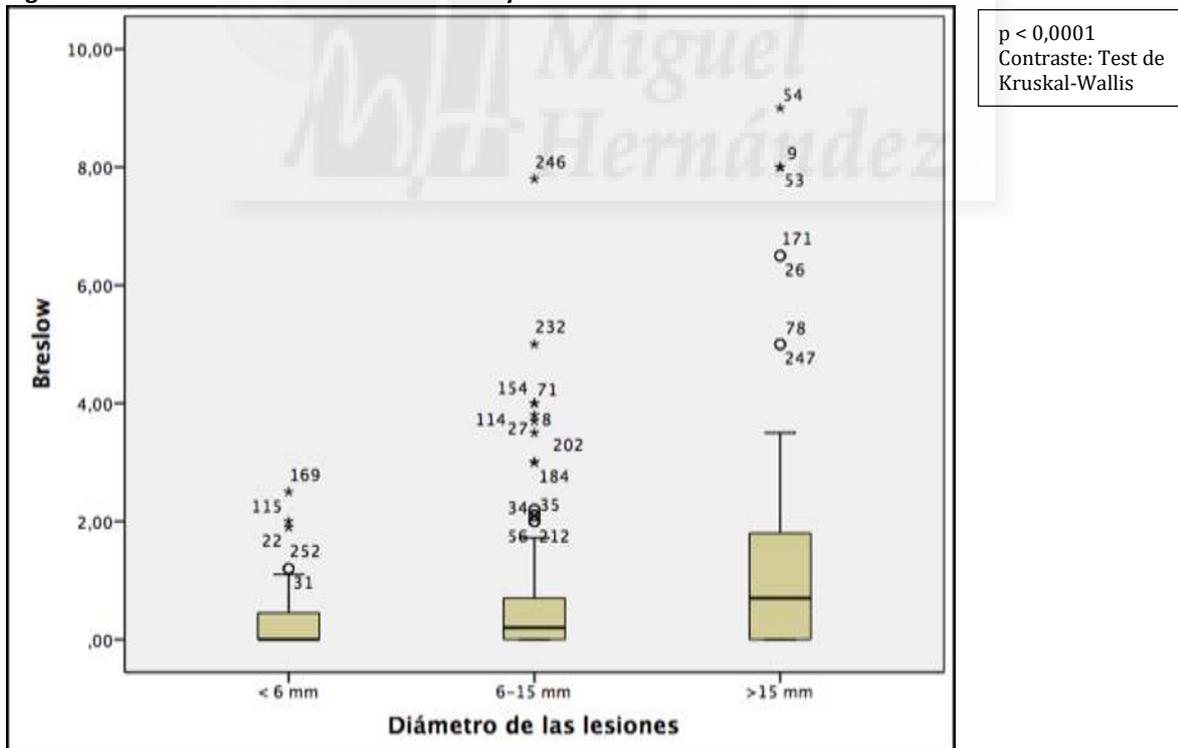


Figura 5. Relación entre el índice de Breslow y el color en la imagen clínica de las lesiones.

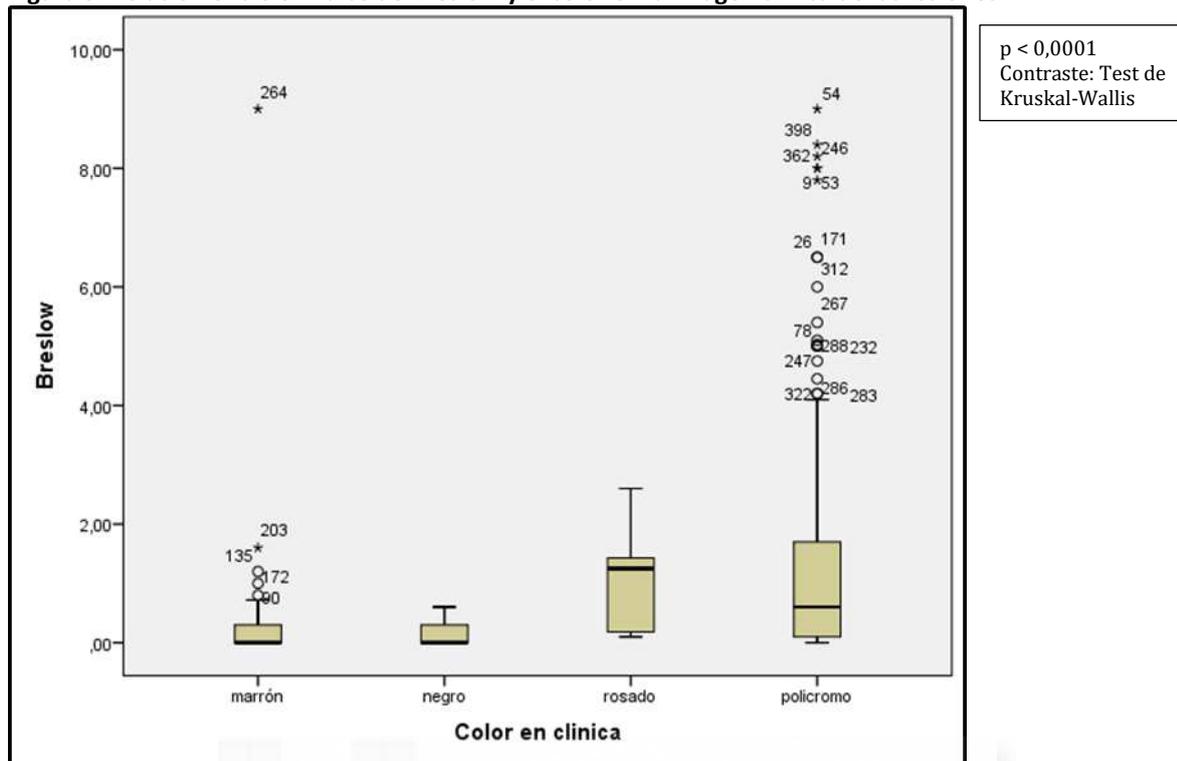
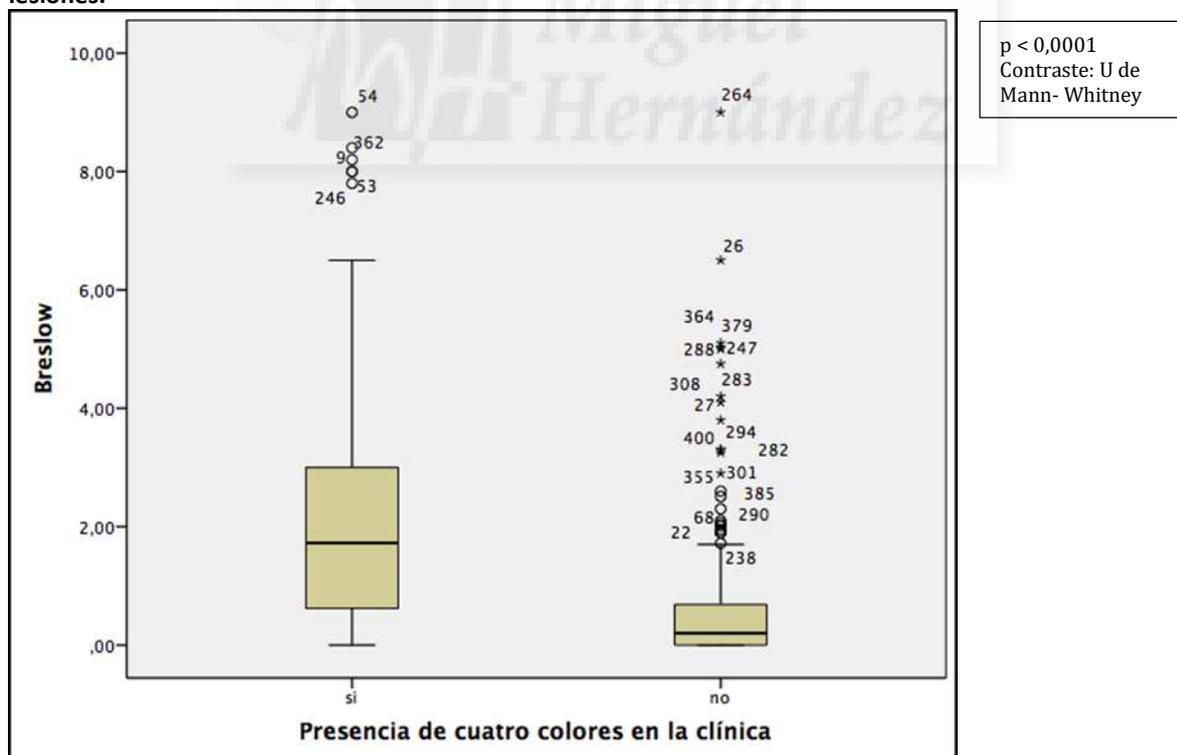


Figura 6. Relación entre el índice de Breslow y la presencia de 4 colores o más en la imagen clínica de las lesiones.



En la Tabla 10 se representan los resultados obtenidos del estudio de la relación entre el índice de Breslow y las variables dermatoscópicas.

Tabla 10. Estudio de relación entre la variable índice de Breslow con cada una de las variables dermatoscópicas

VARIABLE DERMATOSCÓPICA	NÚMERO TOTAL DE MELANOMAS (n=410) Mediana (P25-P75)	p
PATRÓN GLOBAL DERMATOSCÓPICO		
Reticular	0 (0-0,4)	<0,0001
Globular	0,6 (0-1,4)	
En estallido	0,7 (0,13-1,51)	
Multicomponente	0,6 (0-1,7)	
Inespecífico	1,15 (0,26-2,85)	
RETÍCULO		
Sí	0,3 (0-0,81)	<0,0001
No	1,23 (0,36-2,95)	
RETÍCULO INVERTIDO		
Sí	0,83 (0,4-1,6)	0,003
No	0,39 (0-1,10)	
FALSO RETÍCULO INVERTIDO		
Sí	0,10 (0-0,39)	0,016
No	0,5 (0-1,2)	
RETÍCULO ATÍPICO EN >50% DE LA LESIÓN		
Sí	0 (0-0,21)	<0,0001
No	0,6 (0-1,6)	
RETÍCULO CENTRAL		
Sí	0 (0-0)	<0,0001
No	0,5 (0-1,3)	
RETÍCULO PERIFÉRICO FOCAL		
Sí	1,75 (0,99-3,58)	<0,0001
No	0,4 (0-0,99)	
ESTRUCTURAS CRISTALINAS TÍPICAS (FINAS)		
Sí	0,5 (0,18-1,2)	0,148
No	0,4 (0-1,2)	
ESTRUCTURAS CRISTALINAS ATÍPICAS		
Sí	1,44 (0,7-2,2)	<0,0001
No	0,2 (0-0,69)	
GLÓBULOS		
Sí	0,5 (0-1,2)	0,155
No	0,3 (0-1,2)	
GLÓBULOS CENTRALES		
Sí	0,4 (0-0,7)	0,561
No	0,43 (0-1,2)	
GLÓBULOS PERIFÉRICOS		
Sí	0,5 (0-1,05)	0,329
No	0,4 (0-1,2)	
PUNTOS		
Sí	0,4 (0-1,16)	0,288
No	0,5 (0-1,56)	
ROSETAS		
Sí	0,71 (0,3-1,25)	0,041
No	0,4 (0-1,2)	
MANCHAS DE PIGMENTO		
Sí	0,5 (0-1,2)	0,142
No	0,3 (0-1,2)	
HIPOPIGMENTACIÓN FOCAL		
Sí	0,3 (0-0,8)	<0,0001
No	0,6 (0-1,8)	
ESTRUCTURAS VASCULARES		
Sí	0,9 (0,2-2)	<0,0001
No	0,2 (0-0,6)	

(Continuación Tabla 10)

VARIABLE DERMATOSCÓPICA	NÚMERO TOTAL DE MELANOMAS (n=410)	
	Mediana (P25-P75)	p
ESTRUCTURA VASCULAR PREDOMINANTE		
Vasos puntiformes	0 (0-0,3)	<0,0001
Vasos en horquilla	1 (0,14-1,56)	
Vasos en sacacorchos	0,88 (0,56-2)	
Vasos irregulares polimorfos	1,2 (0,4-2,2)	
Vasos glomerulares	1 (0,63-1,15)	
Vasos arboriformes	4,52 (2,9-5,78)	
COMBINACION DE ESTRUCTURAS VASCULARES EN UNA MISMA LESION		
Sí	1,14 (0,45-2,73)	<0,0001
No	0,3 (0-0,8)	
TIPO DE REGRESIÓN DERMATOSCÓPICA PRESENTE		
Blanca	0,25 (0-0,6)	0,077
Azul	0,6 (0-1,3)	
Mixta	0,43 (0-1,2)	
No regresión	0,5 (0-1,6)	
REGRESIÓN EN >50% DE LA LESIÓN		
Sí	0,2 (0-0,7)	0,001
No	0,5 (0-1,43)	
VELO AZUL-GRIS		
Sí	1,3 (0,6-2,92)	<0,0001
No	0,2 (0-0,61)	
ÁREAS AZULES		
Sí	0,6 (0-1,43)	<0,0001
No	0 (0-0,6)	
ÁREAS ROJO LECHOSAS		
Sí	1,4 (0,7-2,77)	<0,0001
No	0,2 (0-0,6)	
ÁREAS POLIGONALES GRISES		
Sí	2,93 (1,9-4)	<0,0001
No	0,4 (0-1,1)	
PSEUDÓPODOS		
Sí	0,5 (0-0,9)	0,805
No	0,4 (0-1,2)	
PROYECCIONES		
Sí	0,6 (0,3-1,2)	0,013
No	0,31 (0-1,2)	
ULCERACIÓN DERMATOSCÓPICA		
Sí	2,15 (1,3-4,13)	<0,0001
No	0,3 (0-0,7)	

El IB mostró una relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) con todas las variables dermatoscópicas siguientes: patrón global dermatoscópico, presencia de retículo pigmentado, presencia de retículo invertido, presencia de falso retículo invertido, presencia de retículo en > 50% de la lesión, presencia de retículo central, presencia de retículo periférico focal, presencia de estructuras cristalinas atípicas, presencia de hipopigmentación focal,

presencia de estructuras vasculares y tipo de estructura vascular predominante, con la combinación de estructuras vasculares en una misma lesión, presencia de regresión en > 50 % de la lesión, presencia de velo azul-gris, presencia de áreas azules, presencia de áreas rojo-lechosas, áreas poligonales gruesas, proyecciones y ulceración dermatoscópica. No se encontró una relación estadísticamente significativa entre el IB con las siguientes variables: estructuras cristalinas típicas, presencia de glóbulos, de puntos, de manchas de pigmento, tipo de regresión dermatoscópica presente y presencia de pseudópodos.

La mediana del IB fue mayor en el patrón inespecífico (1,15 mm), seguida del patrón en estallido (0,7 mm), patrón globular y patrón multicomponente (0,6 mm) y el patrón reticular (0 mm) ($p < 0,0001$). Estos datos se representan en la figura 7.

La presencia de retículo se asoció a los melanomas con una mediana de IB de 0,3 mm ($p < 0,0001$). El retículo en > 50% de la lesión y el retículo central se observaron en melanomas con un IB de 0mm de mediana ($p < 0,0001$) (figuras 8 y 9). Por otro lado, el retículo periférico focal apareció más frecuentemente en melanomas con IB de 1,75 mm de mediana ($p < 0,0001$). El retículo invertido se observó en melanomas con IB de 0,83 mm de mediana ($p = 0,003$), y el falso retículo en melanomas más finos, de mediana de IB de 0,10 mm ($p = 0,016$).

Las estructuras cristalinas atípicas aparecieron en melanomas con una mediana de IB de 1,44 mm ($p < 0,0001$) (figura 10). Sin embargo, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el IB y la presencia de estructuras cristalinas típicas ($p = 0,148$).

La hipopigmentación apareció en melanomas con mediana de IB de 0,3 mm ($p < 0,0001$).

La presencia de estructuras vasculares se asociaron con una mediana de IB de 0,9 mm ($p < 0,0001$). La mediana del IB variaba según los vasos predominantes (figura 11): vasos

puntiformes (0 mm), vasos glomerulares (1 mm), vasos en horquilla (1 mm), vasos polimorfos (1,2 mm) y los vasos arboriformes (4,52 mm), ($p < 0,0001$). La combinación de estructuras vasculares en la misma lesión tenía una mediana de IB de 1,14 mm ($p < 0,0001$). (figura 12).

La presencia de regresión dermatoscópica en $> 50\%$ de la lesión se asociaba a melanomas con una mediana de IB de 0.2 mm ($p < 0,0001$). Sin embargo, cuando dividimos la regresión en grupos de regresión azul, blanca, mixta o ausencia, no encontramos una relación estadísticamente significativa con el IB ($p = 0,077$).

La presencia de velo azul-gris se asociaba a melanomas con una mediana de IB de 1,3 mm ($p < 0,0001$) (figura 13). Las áreas azules se asociaron a melanomas con una mediana de IB de 0,6 mm ($p < 0,0001$). (figura 14). Las áreas rojo-lechosas se asociaron a melanomas de 1,4 mm de mediana de IB ($p < 0,0001$). (figura 15).

Las áreas poligonales grises se asociaba a melanomas con una mediana de IB de 2.93 mm y la ulceración se asociaba a melanomas con una mediana de IB de 2,15 mm ($p < 0,0001$). (figura 16). Las proyecciones radiales se asociaron estadísticamente a melanomas con una mediana de IB de 0,6 mm ($p = 0,013$), pero no se encontró una relación estadísticamente significativa entre IB y la presencia de pseudópodos.

Figura 7. Relación entre el índice de Breslow y patrón global dermatoscópico.

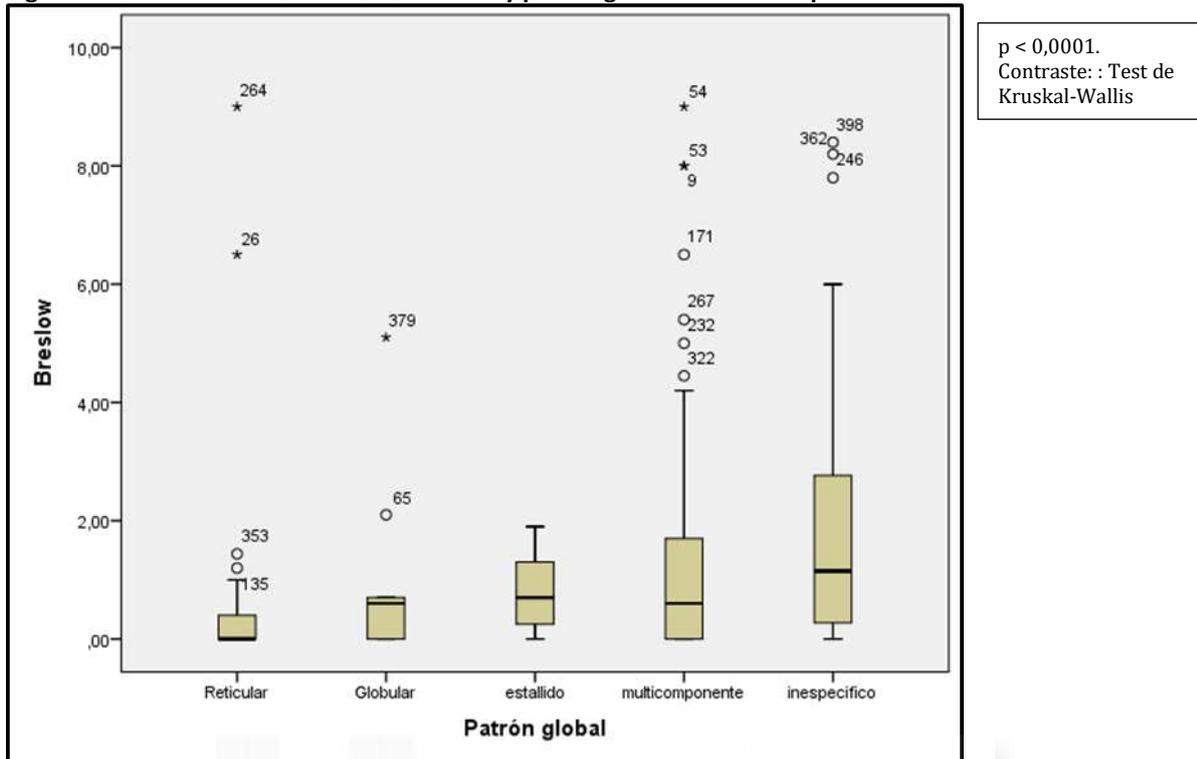


Figura 8. Relación entre el índice de Breslow y la presencia de retículo >50 %.

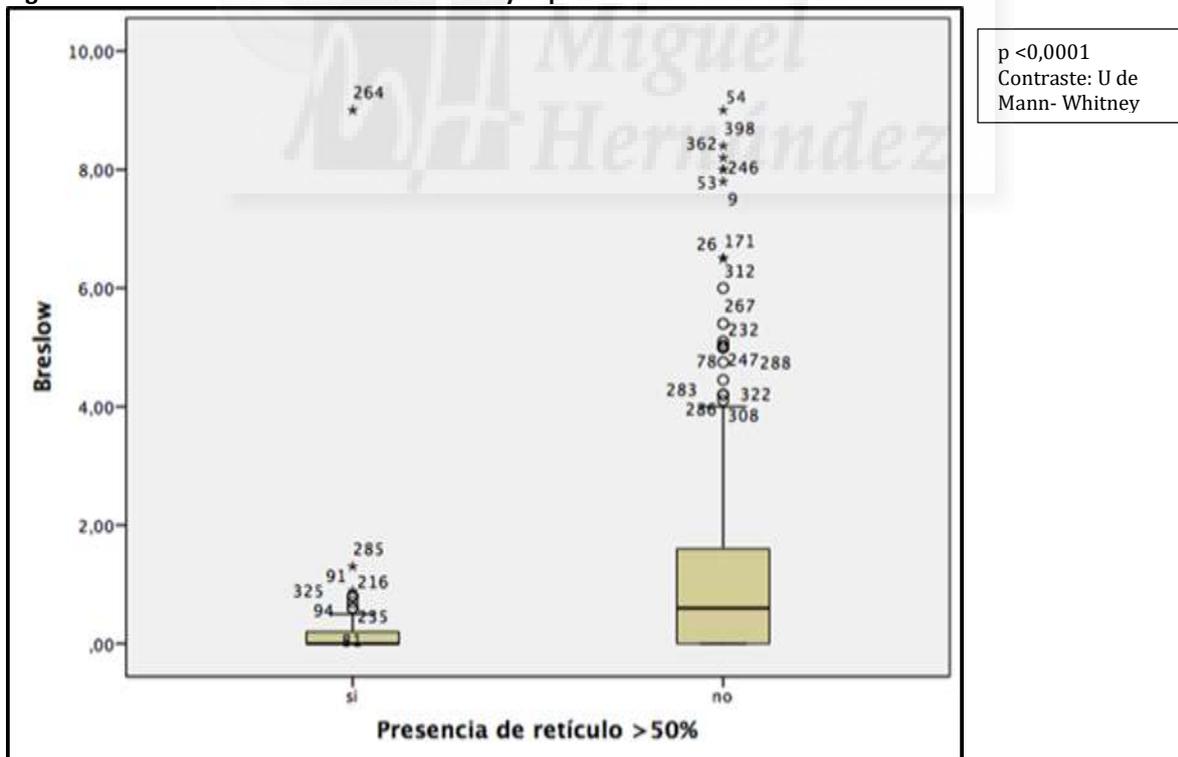


Figura 9. Relación entre el índice de Breslow y presencia de retículo central.

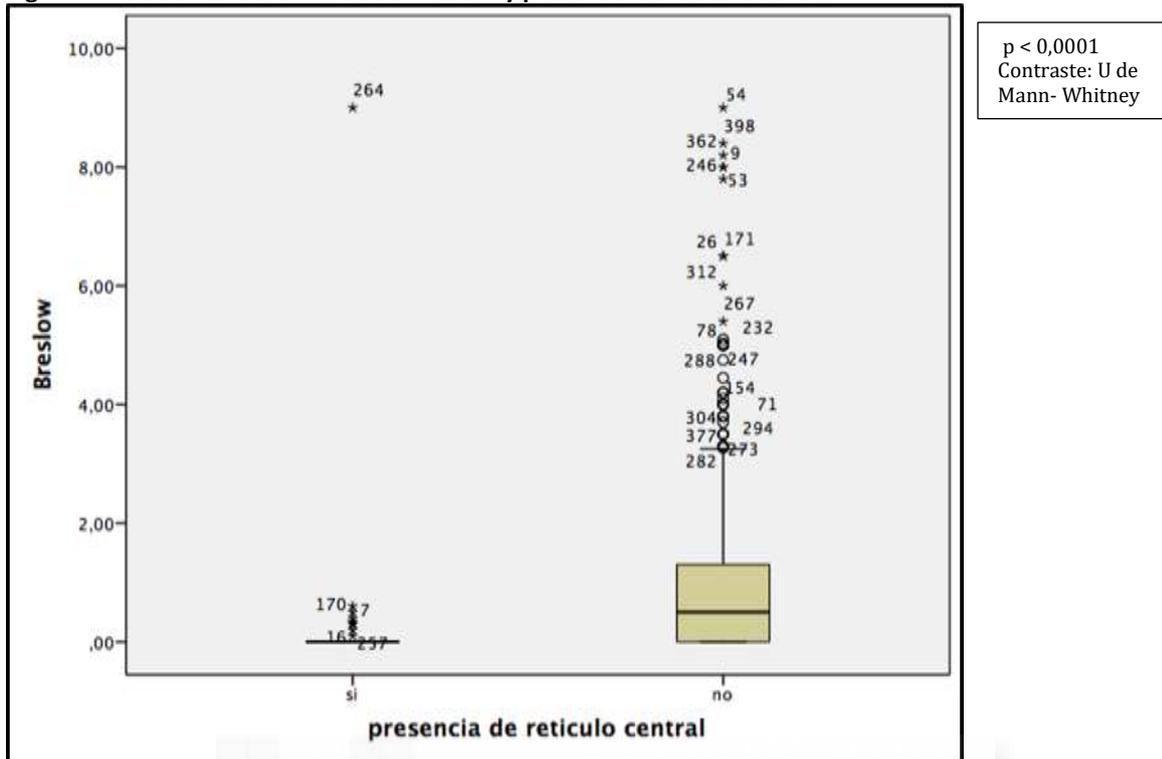


Figura 10. Relación entre el índice de Breslow y presencia de estructuras cristalinas atípicas.

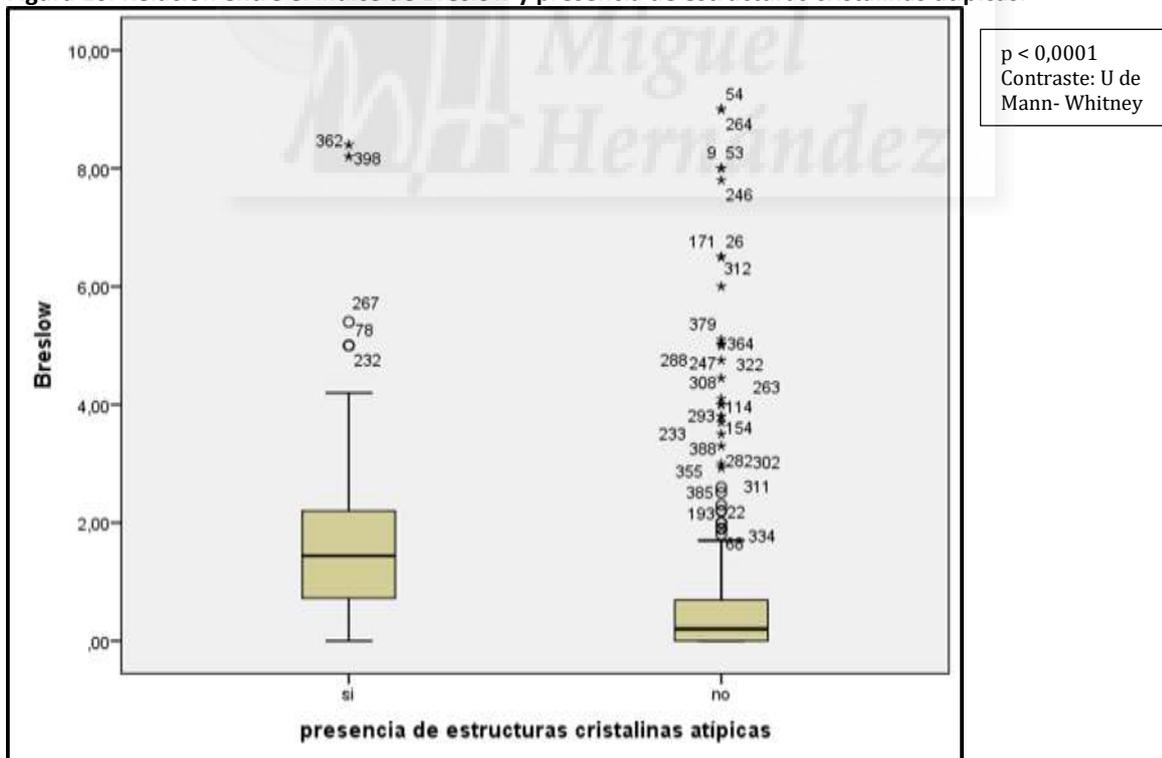


Figura 11. Relación entre el índice de Breslow y el tipo de estructura vascular predominante.

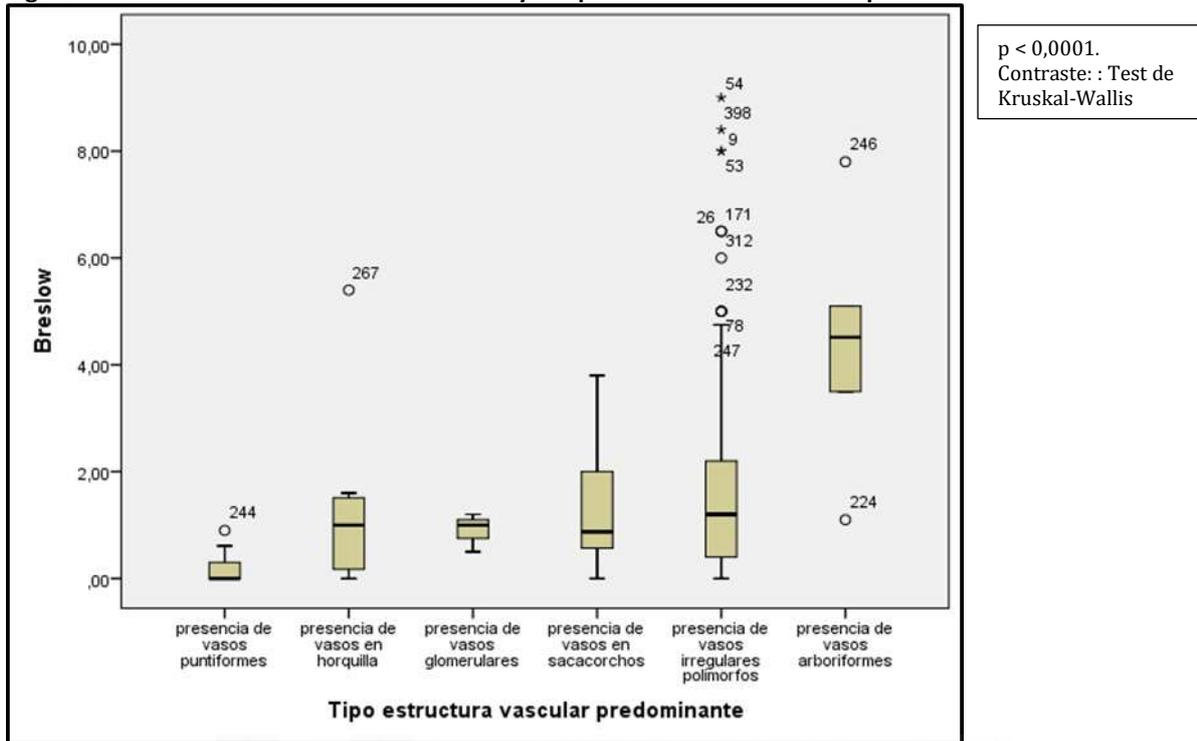


Figura 12. Relación entre el índice de Breslow y la combinación de estructuras vasculares en una misma lesión.

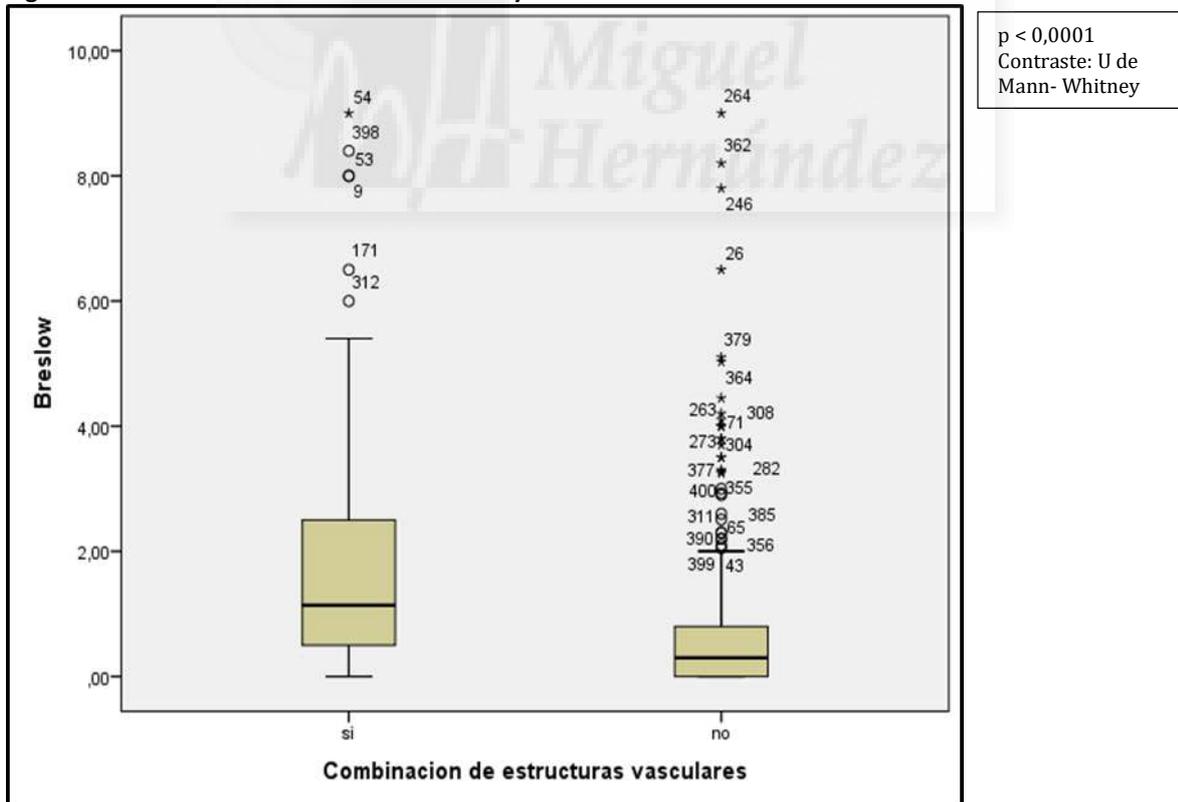


Figura 13. Relación entre el índice de Breslow y la presencia de velo azul-gris.

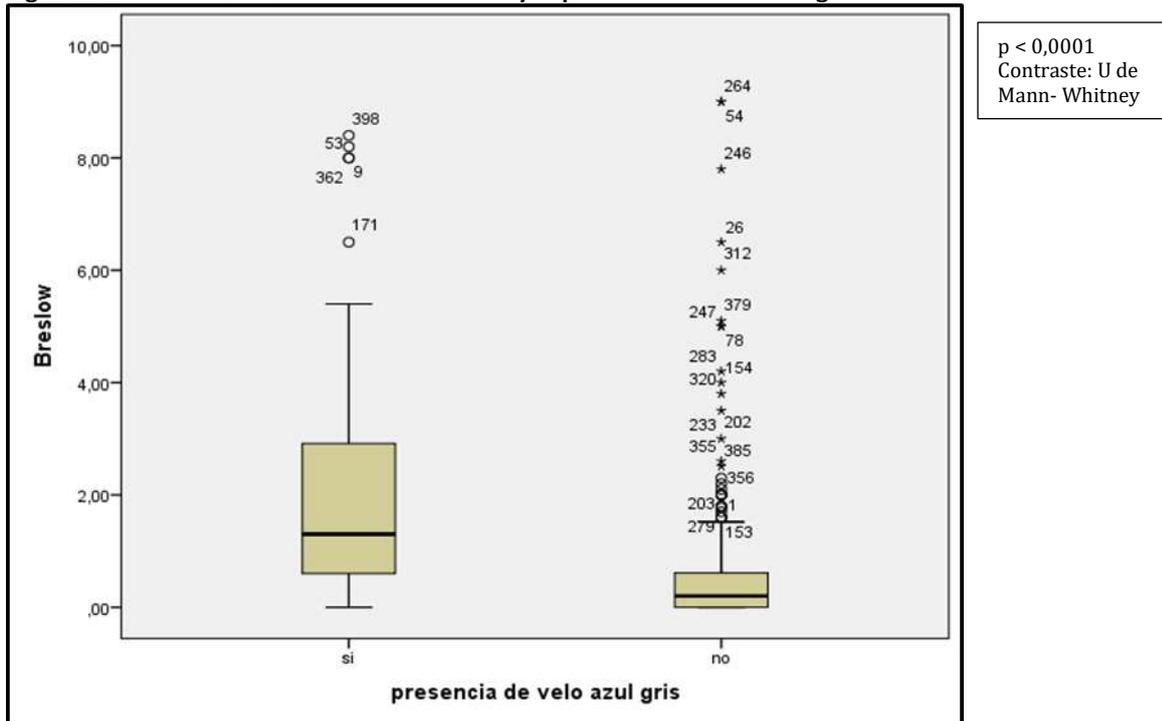


Figura 14. Relación entre el índice de Breslow y la presencia de áreas azules.

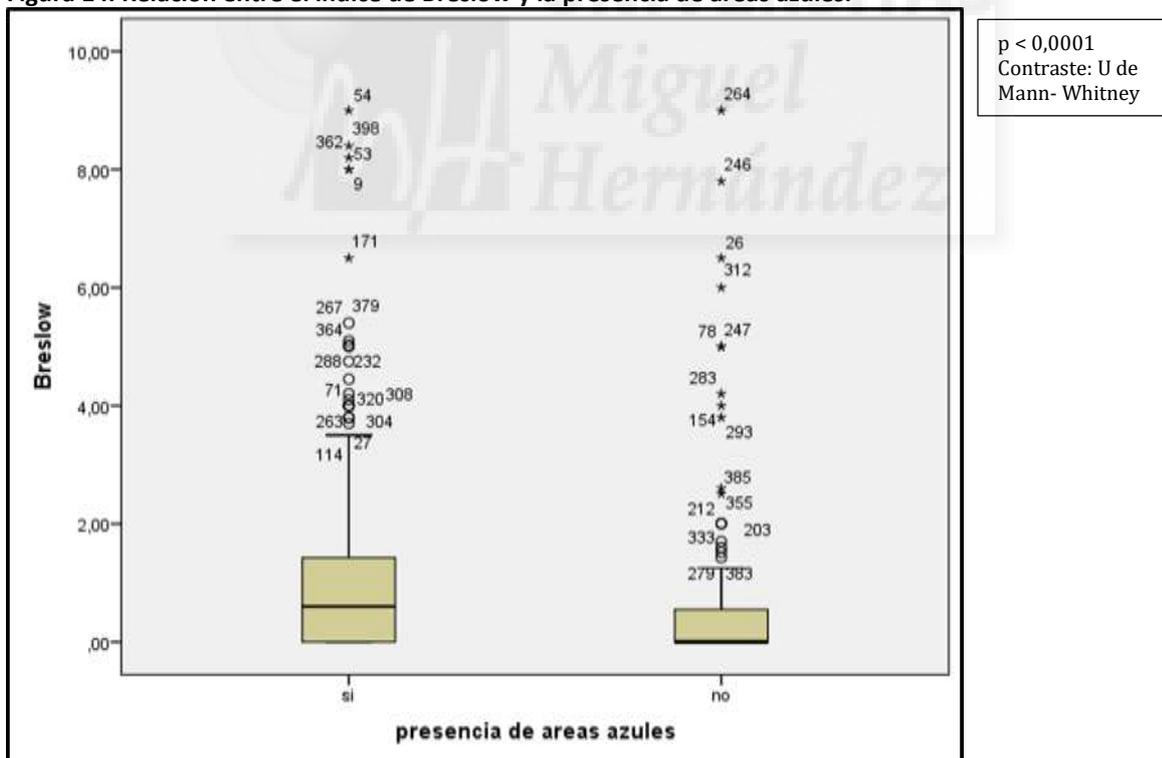


Figura 15. Relación entre el índice de Breslow y la presencia de áreas rojo-lechosas.

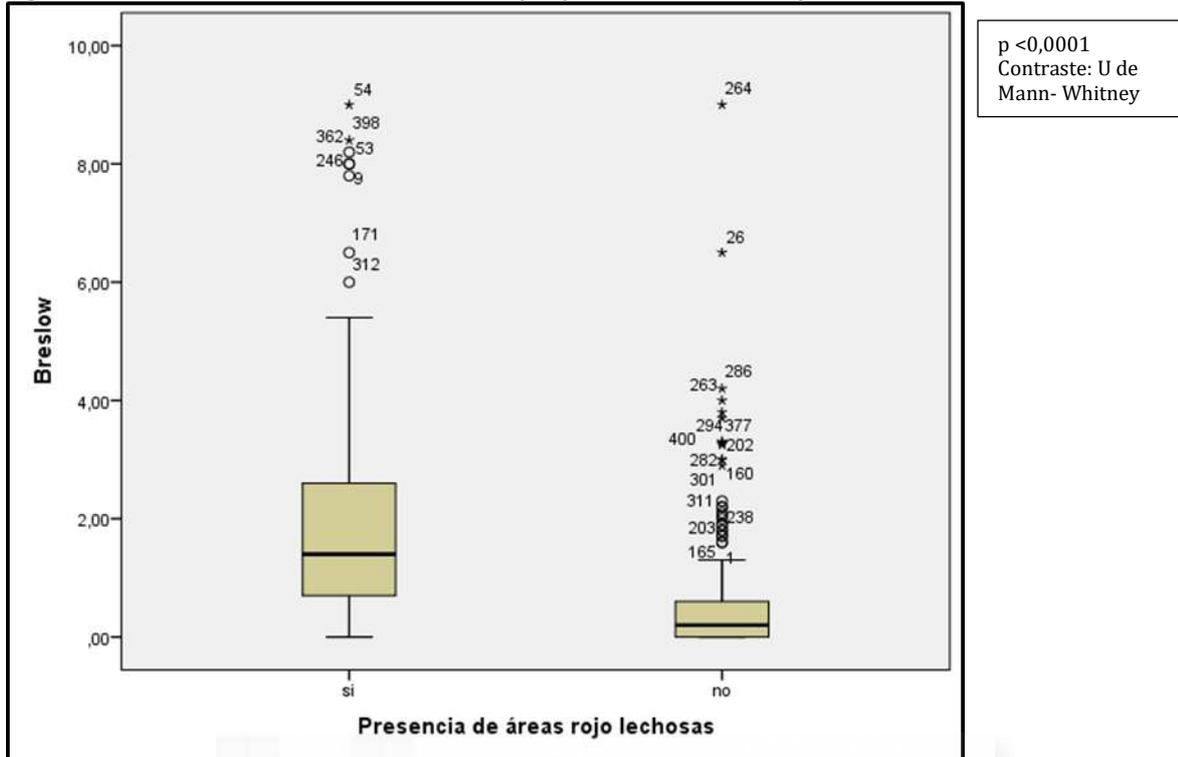
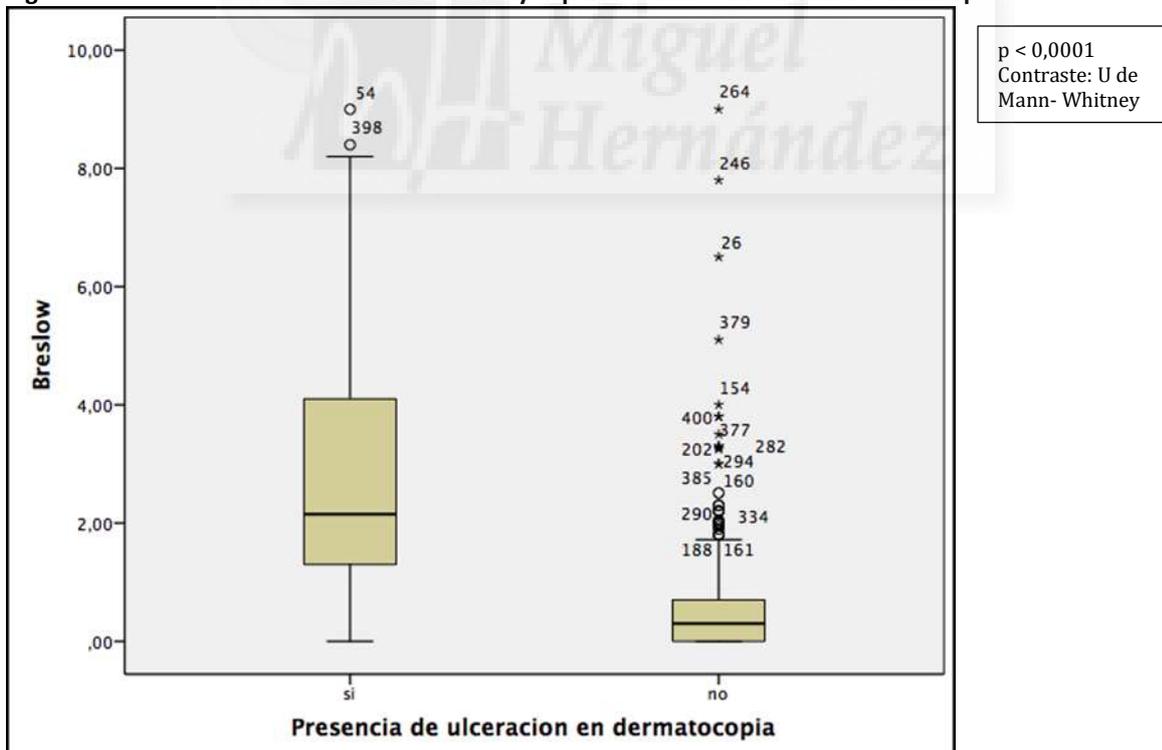


Figura 16. Relación entre el índice de Breslow y la presencia de ulceración dermatoscópica.



En las siguientes dos tablas se estudia la relación del índice de Breslow con las variables dermatoscópicas pero se representa de manera segmentada en 5 intervalos dependiendo de la clasificación de la AJCC correspondiente. En la Tabla 11 (clasificación AJCC versión 2017) el índice de Breslow se fragmenta en: in situ, < 0,8 mm, 0,8 – 2 mm, > 2 mm – 4 mm, > 4 mm. En la Tabla 12 (clasificación AJCC versión 2009) se representa el Índice de Breslow en los siguientes segmentos : in situ, < 1mm, 1 – 2 mm, > 2 mm – 4mm y > 4 mm.



Tabla 11. Estudio de relación entre la variable índice de Breslow segmentado según la clasificación AJCC 2017 con cada una de las variables dermatoscópicas.

VARIABLE DERMATOSCÓPICA	BRESLOW SEGMENTADO SEGÚN CLASIFICACIÓN AJCC 2017					p
	IN SITU	< 0,8mm	0,8 - 2mm	> 2 - 4 mm	> 4 mm	
PATRONES DERMATOSCÓPICO GLOBAL						
Reticular (n=140)	80 (57,1%)	49 (35%)	9 (6,4%)	0 (0%)	2 (1,4%)	<0,0001
Globular (n=9)	3 (33,3%)	4 (44,4%)	0 (0%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)	
Estallido (n=9)	2 (22,2%)	3 (33,3%)	4 (44,4%)	0 (0%)	0 (0%)	
Multicomponente (n=184)	48 (26,4%)	55 (29,9%)	49(26,6%)	24 (13%)	8 (4,3%)	
Inespecífico (n= 68)	11 (16,2%)	15 (22,1%)	19 (27,9%)	13 (19,1%)	10 (14,7%)	
RETÍCULO						
Presencia (n=318)	130 (40,9%)	104 (32,7%)	57 (17,9%)	20 (6,3%)	7 (2,2%)	<0,0001
Ausencia (n=92)	14 (15,2%)	22 (23,9%)	24 (26,1%)	18 (19,6%)	14 (15,2%)	
RETICULO INVERTIDO						
Presencia (n=51)	10 (19,6%)	14 (27,5%)	19(37,3%)	6 (11,8%)	2 (3,9%)	0,008
Ausencia (n=359)	134 (37,3%)	112 (31,2%)	62 (17,3%)	32 (8,9%)	19 (5,3%)	
FALSO RETÍCULO INVERTIDO						
Presencia (n= 20)	9 (45%)	9 (45%)	2 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	0,198
Ausencia (n=390)	135 (34,6%)	117 (30%)	79 (20,3%)	38 (9,7%)	21 (5,4%)	
RETÍCULO >50%						
Presencia (n=86)	62 (72,1%)	19 (22,1%)	4 (4,7%)	0 (0%)	1 (1,2%)	<0,0001
Ausencia (n=324)	82(25,3%)	107 (33%)	77 (23,8%)	38 (11,7%)	20 (6,2%)	
RETÍCULO CENTRAL						
Presencia (n= 45)	36 (80%)	8 (17,8%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,2%)	<0,0001
Ausencia (n=365)	108 (29,6%)	118 (32,3%)	81 (22,2%)	38 (10,4%)	20 (5,5%)	
RETÍCULO PERIFÉRICO						
Presencia (n= 38)	3 (7,9%)	5 (13,2%)	15 (39,5%)	9 (23,7%)	6 (15,8%)	<0,0001
Ausencia (n=372)	141 (37,9%)	121 (32,5%)	66 (17,7%)	29 (7,8%)	15 (4%)	
ESTRUCTURAS CRISTALINAS TÍPICAS						
Presencia (n= 86)	18 (20,9%)	36 (41,9%)	25 (29,1%)	5 (5,8%)	2 (2,3%)	0,001
Ausencia (n=324)	126 (38,9%)	90 (27,8%)	56 (17,3%)	33 (10,2%)	19 (5,9%)	
ESTRUCTURAS CRISTALINAS ATÍPICAS						
Presencia (n= 95)	3 (3,2%)	22 (23,2%)	39 (41,1%)	24 (25,3%)	7 (7,4%)	<0,0001
Ausencia (n=315)	141 (44,8%)	104 (33%)	42 (13,3%)	14 (4,4%)	14 (4,4%)	
GLÓBULOS						
Presencia (n= 188)	56 (29,8%)	66 (35,1%)	46 (24,5%)	18 (9,6%)	2 (1,1%)	<0,0001
Ausencia (n=222)	88 (39,6%)	60 (27%)	35 (15,8%)	20 (9%)	19 (8,6%)	

VARIABLE DERMATOSCÓPICA	BRESLOW SEGMENTADO SEGÚN CLASIFICACIÓN AJCC 2017				(Continuación Tabla 11)	
	IN SITU	< 0,8 mm	0,8 – 2 mm	> 2 – 4 mm	> 4 mm	p
GLÓBULOS CENTRALES						
Presencia (n= 24)	9 (37,5%)	10 (41,7%)	2 (8,3%)	3 (12,5%)	0 (0%)	0,366
Ausencia (n= 386)	135 (35%)	116 (30,1%)	79 (20,5%)	35 (9,1%)	21 (5,4%)	
GLÓBULOS PERIFÉRICOS						
Presencia (n= 73)	20 (27,4%)	29 (39,7%)	13 (17,8%)	9 (12,3%)	2 (2,7%)	0,207
Ausencia (n=337)	124 (36,8%)	97 (28,8%)	68 (20,2%)	29 (8,6%)	19 (5,6%)	
PUNTOS						
Presencia (n=330)	118 (35,8%)	107 (32,4%)	60 (18,2%)	30 (9,1%)	15 (4,5%)	0,282
Ausencia (n=80)	26 (32,5%)	19 (23,8%)	21 (26,3%)	8 (100%)	6 (7,5%)	
ROSETAS						
Presencia (n= 29)	3 (10,3%)	13 (44,8%)	9 (31%)	3 (10,3%)	1 (3,4%)	0,046
Ausencia (n=381)	141 (37%)	113 (29,7%)	72 (18,9%)	35 (9,2%)	20 (5,2%)	
MANCHAS DE PIGMENTO						
Presencia (n= 229)	68 (29,7%)	83 (36,2%)	49 (21,4%)	21 (9,2%)	8 (3,5%)	0,012
Ausencia (n=181)	76 (42%)	43 (23,8%)	32 (17,7%)	17 (9,4%)	13 (7,2%)	
HIPOPIGMENTACIÓN FOCAL						
Presencia (n= 219)	84 (38,4%)	79 (36,1%)	38 (17,4%)	17 (7,8%)	1 (0,5%)	<0,0001
Ausencia (n=191)	60 (31,4%)	47 (24,6%)	43 (22,5%)	21 (11%)	20 (10,5%)	
ESTRUCTURAS VASCULARES						
Presencia (n= 190)	41 (21,4%)	48 (25%)	59 (30,7%)	27 (14,1%)	17 (8,9%)	<0,0001
Ausencia (n=220)	103 (47,2%)	78 (35,8%)	22 (10,1%)	11 (5%)	4 (1,8%)	
TIPO DE ESTRUCTURA VASCULAR						
Vasos puntiformes (n= 33)	19 (57,6%)	13 (39,4%)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	<0,0001
Vasos en horquilla (n=8))	1 (12,5%)	3 (37,5%)	3 (37,5%)	0 (0%)	1 (12,5%)	
Vasos en sacacorchos (n= 20)	4 (20%)	4 (20%)	8 (40%)	4 (20%)	0 (0%)	
Vasos polimorfos (n= 121)	17 (14%)	27 (22,3%)	43 (35,5%)	0 (0%)	13 (10,7%)	
Vasos glomerulares (n= 4)	0 (0%)	1 (25%)	3 (75%)	0 (0%)	0 (0%)	
Vasos arboriformes (n= 6)	0 (0%)	0 (0%)	1 (16,7%)	2 (33,3%)	3 (50%)	
Vasos en horquilla (n=8))	1 (12,5%)	3 (37,5%)	3 (37,5%)	0 (0%)	1 (12,5%)	
COMBINACION DE ESTRUCTURAS						
Si (n= 85)	12 (14,1%)	16 (18,8%)	29 (34,1%)	16 (18,8%)	12 (14,1%)	<0,0001
No (n=324)	285 (87,7%)	20 (6,2%)	19 (5,8%)	1 (0,3%)		
REGRESIÓN >50%						
Si (n= 93)	40 (43%)	32 (34,4%)	17 (18,3%)	4 (4,3%)	0 (0%)	0,016
No (n=317)	104 (32,8%)	94 (29,7%)	64 (20,2%)	34 (10,7%)	21 (6,6%)	

VARIABLE DERMATOSCÓPICA	BRESLOW SEGMENTADO SEGÚN CLASIFICACIÓN AJCC 2017				(Continuación Tabla 11)	
	IN SITU	< 0,8 mm	0,8 – 2 mm	> 2 – 4 mm	> 4 mm	p
TIPO DE REGRESIÓN						
Blanca (n= 48)	21 (43,8%)	17 (35,4%)	6 (12,5%)	4 (8,3%)	0 (0%)	0,063
Azul (n=64)	18 (28,1%)	23 (35,9%)	13 (20,3%)	7 (10,9%)	7 (10,9%)	
Mixta (=162)	56 (34,6%)	53 (32,7%)	37 (22,8%)	12 (7,4%)	12 (7,4%)	
Ausencia (n=136)	49 (36%)	33 (24,3%)	25 (18,4%)	15 (11%)	15 (11%)	
REGRESIÓN >50%						
Si (n= 93)	40 (43%)	32 (34,4%)	17 (18,3%)	4 (4,3%)	0 (0%)	0,016
No (n=317)	104 (32,8%)	94 (29,7%)	64 (20,2%)	34 (10,7%)	21 (6,6%)	
VELO AZUL-GRIS						
Si (n= 120)	11 (9,2%)	30 (25%)	39 (32,5%)	28 (23,3%)	12 (10%)	<0,0001
No (n=290)	139 (45,9%)	96 (33,1%)	42 (14,5%)	10 (3,4%)	9 (3,1%)	
ÁREAS AZULES						
Si (n= 283)	75 (26,5%)	93 (32,9%)	68 (24%)	33 (11,7%)	14 (4,9%)	<0,0001
No (n=127)	69 (54,3%)	33 (26%)	13 (10,2%)	5 (3,9%)	7 (5,5%)	
ÁREAS ROJO-LECHOSAS						
Si (n= 125)	8 (6,4%)	25 (20%)	51 (40,8%)	23 (18,4%)	18 (14,4%)	<0,0001
No (n=285)	136 (47,7%)	101 (35,4%)	30 (10,5%)	15 (5,3%)	3 (1,1%)	
ÁREAS POLIGONALES						
Si (n= 11)	0 (0%)	0 (0%)	3 (27,3%)	6 (54,5%)	2 (18,2%)	<0,0001
No (n=399)	144 (36,1%)	126 (31,6%)	78 (19,5%)	32 (8%)	19 (4,8%)	
PSEUDÓPODOS						
Si (n= 31)	8 (25,8%)	13 (41,9%)	9 (29%)	1 (3,2%)	0 (0%)	0,153
No (n=379)	136 (35,9%)	113 (29,8%)	72 (19%)	37 (9,8%)	21 (5,5%)	
PROYECCIONES RADIALES						
Si (n= 87)	16 (18,4%)	39 (44,8%)	22 (25,3%)	10 (11,5%)	0 (0%)	<0,0001
No (n=323)	128 (39,6%)	87 (26,9%)	59 (18,3%)	28 (8,7%)	21 (6,5%)	
ULCERACIÓN						
Si (n= 66)	1 (1,5%)	6 (9,1%)	22 (33,3%)	20 (30,3%)	17 (25,8%)	<0,0001
No (n=344)	143 (41,6%)	120 (34,9%)	59 (17,2%)	18 (5,2%)	4 (1,2%)	

Tabla 12. Estudio de relación entre la variable índice de Breslow segmentado según la clasificación AJCC 2009 con cada una de las variables dermatoscópicas.

VARIABLE DERMATOSCÓPICA	BRESLOW SEGMENTADO SEGÚN CLASIFICACIÓN AJCC 2009					p
	IN SITU	< 1 mm	1 - 2 mm	> 2 - 4 mm	> 4 mm	
PATRON DERMATOSCÓPICO GLOBAL						
Reticular (n=140)	80 (57,1%)	54 (38,6%)	4 (2,9%)	0 (0%)	2 (1,4%)	<0,0001
Globular (n=9)	3 (33,3%)	4 (44,4%)	0 (0%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)	
Estallido (n=9)	2 (22,2%)	4 (44,4%)	3 (33,3%)	0 (0%)	0 (0%)	
Multicomponente (n=184)	48 (26,4%)	63 (34,2%)	41 (22,3%)	24 (13%)	8 (4,3%)	
Inespecífico (n= 68)	11 (16,2%)	19 (27,9%)	15 (22,1%)	13 (19,1%)	10 (14,7%)	
RETÍCULO						
Presencia (n=318)	130 (40,9%)	118 (37,1%)	43 (13,5%)	20 (6,3%)	7 (2,2%)	<0,0001
Ausencia (n=92)	14 (15,2%)	26 (28,3%)	20 (21,7%)	18 (19,6%)	14 (15,2%)	
RETICULO INVERTIDO						
Presencia (n=51)	10 (19,6%)	18 (35,3%)	15 (29,4%)	6 (11,8%)	2 (3,9%)	0,017
Ausencia (n=359)	134 (37,3%)	126 (35,1%)	48 (13,4%)	32 (8,9%)	19 (5,3%)	
FALSO RETÍCULO INVERTIDO						
Presencia (n= 20)	9 (45%)	10 (50%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0,171
Ausencia (n=390)	135 (34,6%)	134 (34,4%)	62 (15,9%)	38 (9,7%)	21 (5,4%)	
RETÍCULO >50%						
Presencia (n=86)	62 (72,1%)	22 (25,6%)	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (1,2%)	<0,0001
Ausencia (n=324)	82(25,3%)	122 (37,7%)	62 (19,1%)	38 (11,7%)	20 (6,2%)	
RETÍCULO CENTRAL						
Presencia (n= 45)	36 (80%)	8 (17,8%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,2%)	<0,0001
Ausencia (n=365)	108 (29,6%)	136 (37,3%)	63 (17,3%)	38 (10,4%)	20 (5,5%)	
RETÍCULO PERIFÉRICO						
Presencia (n= 38)	3 (7,9%)	6 (15,8%)	14 (36,8%)	9 (23,7%)	6 (15,8%)	<0,0001
Ausencia (n=372)	141 (37,9%)	138 (37,1%)	49 (13,2%)	29 (7,8%)	15 (4%)	
ESTRUCTURAS CRISTALINAS TÍPICAS						
Presencia (n= 86)	18 (20,9%)	42 (48,8%)	19 (22,1%)	5 (5,8%)	2 (2,3%)	0,001
Ausencia (n=324)	126 (38,9%)	102 (31,5%)	44 (13,6%)	33 (10,2%)	19 (5,9%)	
ESTRUCTURAS CRISTALINAS ATÍPICAS						
Presencia (n= 95)	3 (3,2%)	29 (30,5%)	32 (33,7%)	24 (25,3%)	7 (7,4%)	<0,0001
Ausencia (n=315)	141 (44,8%)	115 (36,5%)	31 (9,8%)	14 (4,4%)	14 (4,4%)	
GLÓBULOS						
Presencia (n= 188)	56 (29,8%)	75 (39,9%)	37 (19,7%)	18 (9,6%)	2 (1,1%)	<0,0001
Ausencia (n=222)	88 (39,6%)	69 (31,1%)	26 (11,7%)	20 (9%)	19 (8,6%)	

VARIABLE DERMATOSCÓPICA	BRESLOW SEGMENTADO SEGÚN CLASIFICACIÓN AJCC 2009 (Continuación Tabla 12)					p
	IN SITU	< 1 mm	1 – 2 mm	> 2 – 4 mm	> 4 mm	
GLÓBULOS CENTRALES						
Presencia (n= 24)	9 (37,5%)	10 (41,7%)	2 (8,3%)	3 (12,5%)	0 (0%)	0,598
Ausencia (n= 386)	135 (35%)	134 (34,7%)	61 (15,8%)	35 (9,1%)	21 (5,4%)	
GLÓBULOS PERIFÉRICOS						
Presencia (n= 73)	20 (27,4%)	34 (46,6%)	8 (11%)	9 (12,3%)	2 (2,7%)	0,098
Ausencia (n=337)	124 (36,8%)	110 (32,6%)	55 (16,3%)	29 (8,6%)	19 (5,6%)	
PUNTOS						
Presencia (n=330)	118 (35,8%)	121 (36,7%)	46 (13,9%)	30 (9,1%)	15 (4,5%)	0,315
Ausencia (n=80)	26 (32,5%)	23 (28,8%)	17 (21,3%)	8 (100%)	6 (7,5%)	
ROSETAS						
Presencia (n= 29)	3 (10,3%)	18 (62,1%)	4 (13,8%)	3 (10,3%)	1 (3,4%)	0,016
Ausencia (n=381)	141 (37%)	126 (33,1%)	59 (15,5%)	35 (9,2%)	20 (5,2%)	
MANCHAS DE PIGMENTO						
Presencia (n= 229)	68 (29,7%)	94 (41%)	38 (36,6%)	21 (9,2%)	8 (3,5%)	0,012
Ausencia (n=181)	76 (42%)	50 (27,6%)	25 (13,8%)	17 (9,4%)	13 (7,2%)	
HIPOPIGMENTACIÓN FOCAL						
Presencia (n= 219)	84 (38,4%)	89 (40,6%)	28 (12,8%)	17 (7,8%)	1 (0,5%)	<0,0001
Ausencia (n=191)	60 (31,4%)	55 (28,8%)	35 (18,3%)	21 (11%)	20 (10,5%)	
ESTRUCTURAS VASCULARES						
Presencia (n= 190)	41 (21,4%)	60 (31,3%)	47 (24,5%)	27 (14,1%)	17 (8,9%)	<0,0001
Ausencia (n=220)	103 (47,2%)	84 (38,5%)	16 (7,3%)	11 (5%)	4 (1,8%)	
TIPO DE ESTRUCTURA VASCULAR						
Vasos puntiformes (n= 33)	19 (57,6%)	14 (42,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<0,0001
Vasos en horquilla (n=8))	1 (12,5%)	3 (37,5%)	3 (37,5%)	0 (0%)	1 (12,5%)	
Vasos en sacacorchos (n= 20)	4 (20%)	8 (40%)	4 (20%)	4 (20%)	0 (0%)	
Vasos polimorfos (n= 121)	17 (14%)	34 (28,1%)	36 (29,8%)	0 (0%)	13 (10,7%)	
Vasos glomerulares (n= 4)	0 (0%)	1 (25%)	3 (75%)	0 (0%)	0 (0%)	
Vasos arboriformes (n= 6)	0 (0%)	0 (0%)	1 (16,7%)	2 (33,3%)	3 (50%)	
COMBINACION DE ESTRUCTURAS						
Si (n= 85)	12 (14,1%)	24 (28,2%)	21 (24,7%)	16 (18,8%)	12 (14,1%)	<0,0001
No (n=324)	285 (87,7%)	120 (36,9%)	42 (12,9%)	1 (0,3%)	9 (2,8%)	
REGRESIÓN >50%						
Si (n= 93)	40 (43%)	39 (41,9%)	10 (10,8%)	4 (4,3%)	0 (0%)	0,005
No (n=317)	104 (32,8%)	105 (33,1%)	53 (16,7%)	34 (10,7%)	21 (6,6%)	

VARIABLE DERMATOSCÓPICA	BRESLOW SEGMENTADO SEGÚN CLASIFICACIÓN AJCC 2009 (Continuación Tabla 12)					p
	IN SITU	< 1 mm	1 – 2 mm	> 2 – 4 mm	> 4 mm	
TIPO DE REGRESIÓN						
Blanca (n= 48)	21 (43,8%)	21 (43,8%)	2 (4,2%)	4 (8,3%)	0 (0%)	0,015
Azul (n=64)	18 (28,1%)	27 (42,2%)	9 (14,1%)	7 (10,9%)	7 (10,9%)	
Mixta (=162)	56 (34,6%)	58 (35,8%)	32 (19,8%)	12 (7,4%)	12 (7,4%)	
Ausencia (n=136)	49 (36%)	38 (27,9%)	20 (14,7%)	15 (11%)	15 (11%)	
VELO AZUL-GRIS						
Si (n= 120)	11 (9,2%)	38 (31,7%)	31 (25,8%)	28 (23,3%)	12 (10%)	<0,0001
No (n=290)	139 (45,9%)	106 (36,6%)	32 (11%)	10 (3,4%)	9 (3,1%)	
ÁREAS AZULES						
Si (n= 283)	75 (26,5%)	108 (38,2%)	53 (18,7%)	33 (11,7%)	14 (4,9%)	<0,0001
No (n=127)	69 (54,3%)	36 (28,3%)	10 (7,9%)	5 (3,9%)	7 (5,5%)	
ÁREAS ROJO-LECHOSAS						
Si (n= 125)	8 (6,4%)	35 (28%)	41 (32,8%)	23 (18,4%)	18 (14,4%)	<0,0001
No (n=285)	136 (47,7%)	109 (38,2%)	22 (7,7%)	15 (5,3%)	3 (1,1%)	
ÁREAS POLIGONALES						
Si (n= 11)	0 (0%)	0 (0%)	3 (27,3%)	6 (54,5%)	2 (18,2%)	<0,0001
No (n=399)	144 (36,1%)	144 (36,1%)	60 (15%)	32 (8%)	19 (4,8%)	
PSEUDÓPODOS						
Si (n= 31)	8 (25,8%)	16 (51,6%)	6 (19,4%)	1 (3,2%)	0 (0%)	0,146
No (n=379)	136 (35,9%)	128 (33,8%)	57 (15%)	37 (9,8%)	21 (5,5%)	
PROYECCIONES RADIALES						
Si (n= 87)	16 (18,4%)	44 (50,6%)	17 (19,5%)	10 (11,5%)	0 (0%)	<0,0001
No (n=323)	128 (39,6%)	100 (31%)	62 (14,2%)	28 (8,7%)	21 (6,5%)	
ULCERACIÓN						
Si (n= 66)	1 (1,5%)	10 (15,2%)	18 (27,3%)	20 (30,3%)	17 (25,8%)	<0,0001
No (n=344)	143 (41,6%)	134 (39%)	45 (13,1%)	18 (5,2%)	4 (1,2%)	

A continuación pasaremos a comentar los resultados de la asociación de la variable IB segmentado con el resto de las variables dermatoscópicas. Debido a que los intervalos de segmentación del IB en la clasificación de la AJCC versión 2017 con respecto a la de 2009 solo difieren en los intervalos de 0,8 mm a 2 mm, comentaremos únicamente la segmentación de IB según la clasificación de la AJCC versión 2017, y resaltaremos las diferencias entre ambas clasificaciones, en el caso de haberlas encontrado.

El IB mostró una relación estadísticamente significativa con todas las variables dermatoscópicas siguientes ($p < 0,05$): patrón global dermatoscópico, presencia de retículo pigmentado, presencia de retículo invertido, presencia de retículo en $> 50\%$ de la lesión, presencia de retículo central, presencia de retículo periférico focal, estructuras cristalinas típicas, presencia de estructuras cristalinas atípicas, presencia de glóbulos, presencia de rosetas, presencia de manchas de pigmento, presencia de hipopigmentación focal, presencia de estructuras vasculares y tipo de estructura vascular predominante, con la combinación de estructuras vasculares en una misma lesión, presencia de regresión en $> 50\%$ de la lesión, presencia de velo azul-gris, presencia de áreas azules, presencia de áreas rojo-lechosas, áreas poligonales gruesas, proyecciones y ulceración dermatoscópica. No se encontró una relación estadísticamente significativa entre el IB con las siguientes variables: presencia de falso retículo invertido, presencia de glóbulos centrales y glóbulos periféricos, y puntos.

Un hecho a resaltar es que todas las variables dermatoscópicas que resultaron estadísticamente significativas en la clasificación de la AJCC de 2017, como cabía esperar, también resultaron estadísticamente significativas en la clasificación de la AJCC de 2009, excepto la variable tipo de regresión presente, que fue la única que no mostró

asociación con el IB segmentado según la última versión de 2017 y que por el contrario sí mostró asociación con el IB segmentado según la clasificación de la AJCC versión 2009.

El 92,1 % de casos con patrón reticular se presentaron en melanomas con un IB < 0,8 mm ($p < 0,0001$). El patrón globular se presentó en el 77,7 % de los casos en melanomas < 0,8 mm ($p < 0,0001$). El patrón en estallido se presentó con más frecuencia en melanomas < 0,8 mm (55,6 % de todos los casos con este patrón), pero también se presentó en melanomas de 0,8 – 2 mm (44,4 %), ($p < 0,0001$). El patrón multicomponente y el inespecífico se distribuyeron de forma más homogénea entre los diferentes intervalos del IB ($p < 0,0001$). Estos datos se representan en la figura 17.

El 91,5 % de todos los casos que presentaron retículo pigmentado tenían un IB ≤ 2 mm ($p < 0,0001$) (figura 18). El retículo invertido se presentó mayoritariamente (84,4 %) en los melanomas con un IB ≤ 2 mm ($p = 0,008$) (figura 19). Más del 90 % de los casos de retículo central y con presencia de retículo en > 50% de la lesión se presentaron en melanomas con IB < 0,8 mm ($p < 0,0001$) (figuras 20 y 21). El 79 % de los casos con presencia de retículo periférico focal presentaron un IB > 0,8 mm ($p < 0,0001$) (figura 22).

El 62,8 % de los casos con estructuras cristalinas típicas se presentaron en melanomas con IB < 0,8 mm (20,9 % de los casos que lo presentaron fueron in situ) ($p = 0,001$) (figura 23). El 73,8 % de los casos de estructuras cristalinas atípicas se presentaron en melanomas que presentaban un IB > 0,8 mm ($p < 0,0001$) (figura 24).

El 89,4 % de los casos que presentaron glóbulos presentaban un IB \leq 2 mm ($p < 0,0001$).

La hipopigmentación se presentó con mayor frecuencia (91,9 % de los casos) en melanomas con IB \leq 2mm ($p < 0,0001$).

El 91,9 % de los casos que presentaron hipopigmentación, presentaban un IB \leq 2mm ($p < 0,0001$) (figura 25).

El 83 % de los melanomas en los que no se evidenciaban estructuras vasculares tenían un IB \leq 2mm ($p < 0,0001$). El 97 % de todos los casos que presentaron vasos puntiformes presentaron un IB $< 0,8$ mm ($p < 0,0001$). Los vasos en horquilla se presentaron en el 70 % de los casos en melanomas entre 0,8 y 2 mm ($p < 0,0001$). El 40 % de los casos con vasos en sacacorchos se encontraron en melanomas entre 0,8 y 2 mm, y en restante 60 % se distribuyó en melanomas con otros grosores por debajo de 4 mm ($p < 0,0001$). Los vasos irregulares polimorfos aparecieron en el 57,8 % de los casos en melanomas entre 0,8 y 2 mm ($p < 0,0001$). El 75 % de los vasos glomerulares aparecieron en melanomas entre 0,8 y 2 mm y los vasos arboriformes en el 83,3 % de los casos en melanomas con IB > 2 mm ($p < 0,0001$). La ausencia de combinación de estructuras vasculares se presentó en el 87,7 % de los casos en los melanomas in situ ($p < 0,0001$). En la figura 26 se representa la relación entre los diferentes tipos de vasos y el IB.

El 80.8 % de los casos de presencia de velo se evidenció en melanomas entre 0,8 y 4 mm ($p < 0,0001$) (figura 27). El 83,4 % de los casos con presencia de áreas azules se manifestó en de los melanomas con IB > 2 mm ($p < 0,0001$) (figura 28). El 6,4 % de los casos que presentaron áreas rojo lechosas fueron MIS, mientras que la ausencia de áreas rojo lechosas solo se evidenció en el 6,4 % de los melanomas con IB > 2 mm ($p < 0,0001$) (figura 29)..

El 100 % de los casos de presentación de áreas poligonales gruesas se encontraron en melanomas con IB > 0,8mm ($p < 0,0001$) (figura 30).. Las proyecciones radiales se encontraron en el 88,5 % de los casos en melanomas con IB <2 mm ($p < 0,0001$). Sólo un 6,4 % de los casos no ulcerados presentaban un IB > 2 mm ($p < 0,0001$) (figura 31)..

Figura 17. Relación entre el índice de Breslow y la el patrón global dermatoscópico.

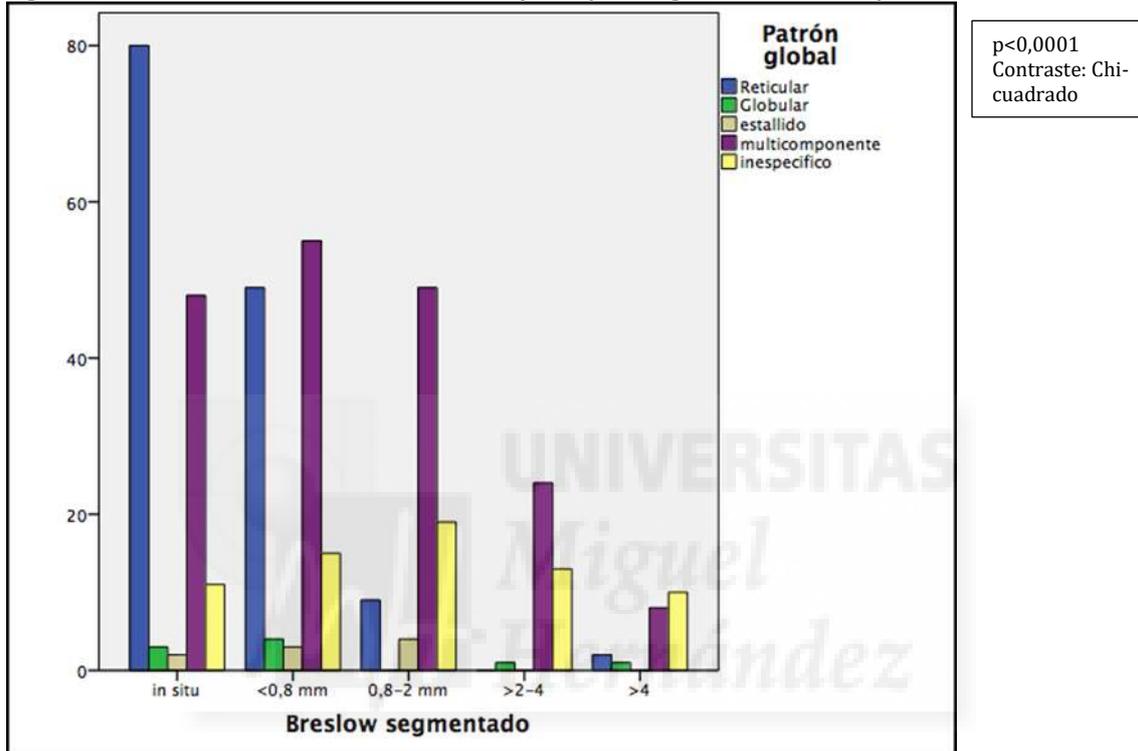
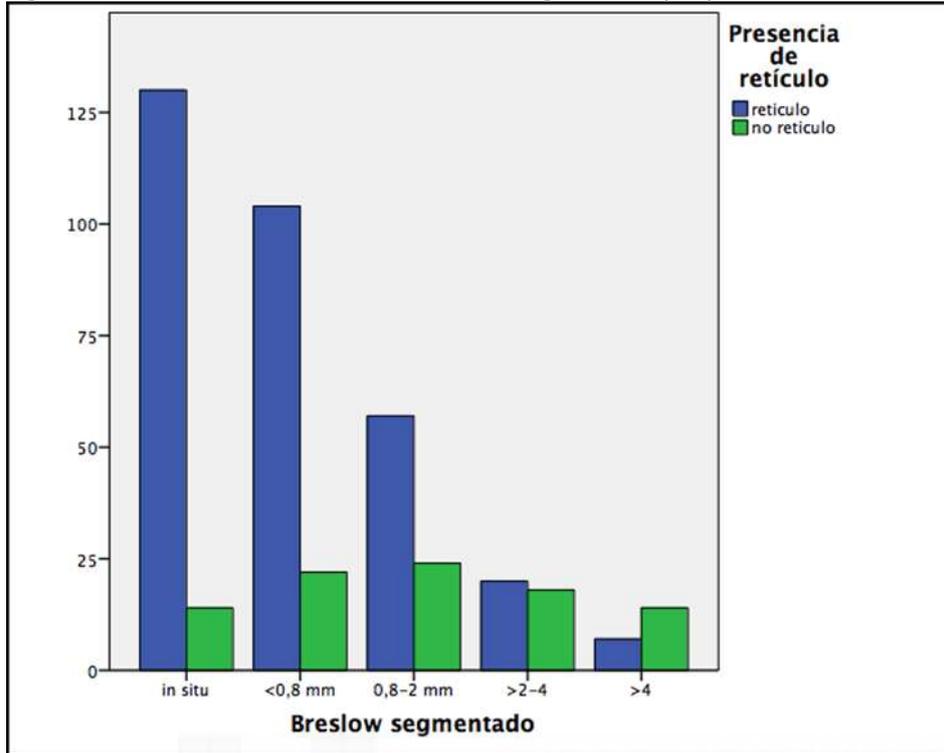
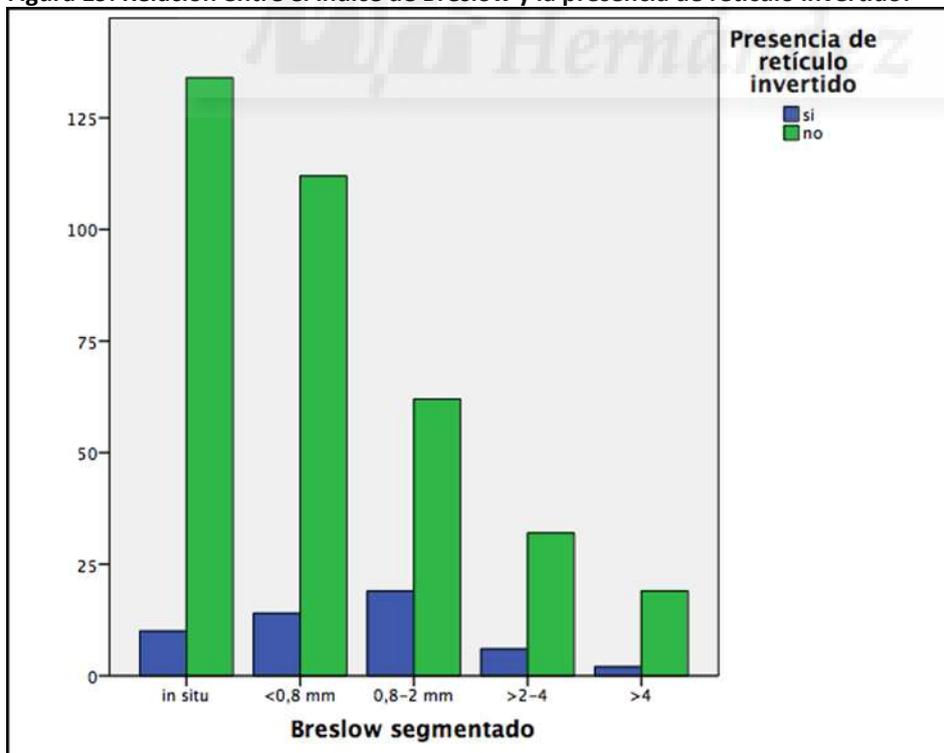


Figura 18. Relación entre el índice de Breslow segmentado y la presencia de retículo.



p<0,008
Contraste: Chi-cuadrado

Figura 19. Relación entre el índice de Breslow y la presencia de retículo invertido.



P=0,017
Contraste: Chi-cuadrado

Figura 20. Relación entre el índice de Breslow y la presencia de retículo en >50% de la lesión.

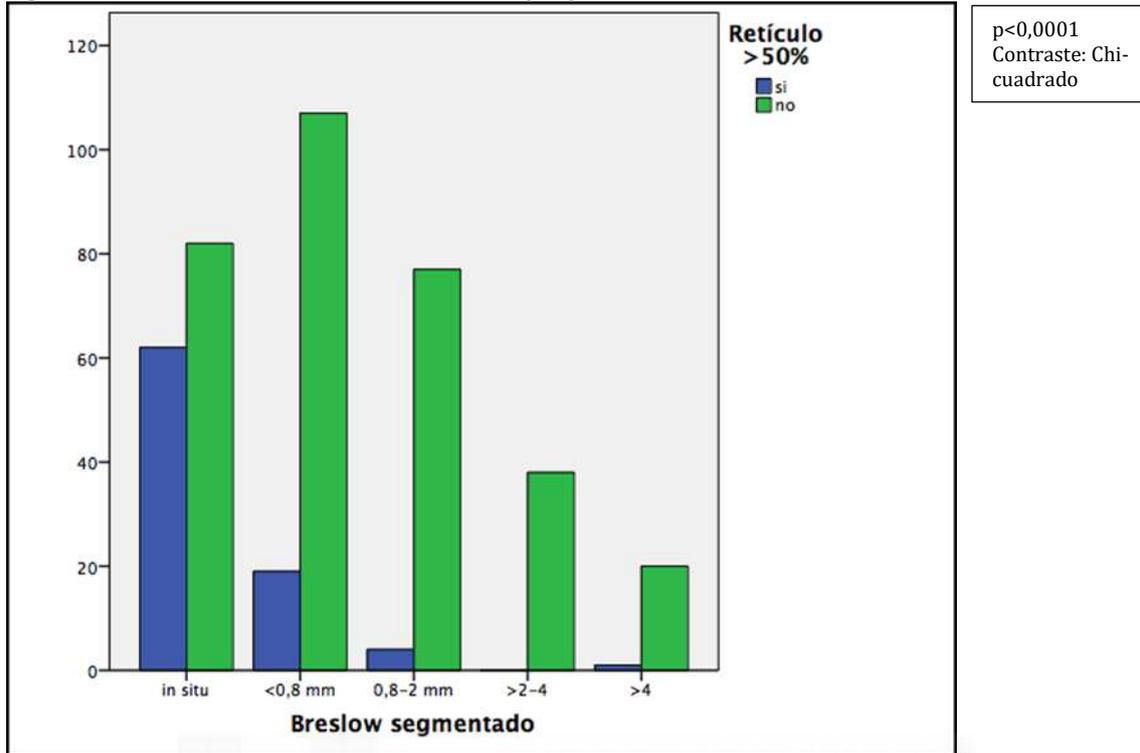


Figura 21. Relación entre el índice de Breslow y la presencia de retículo central.

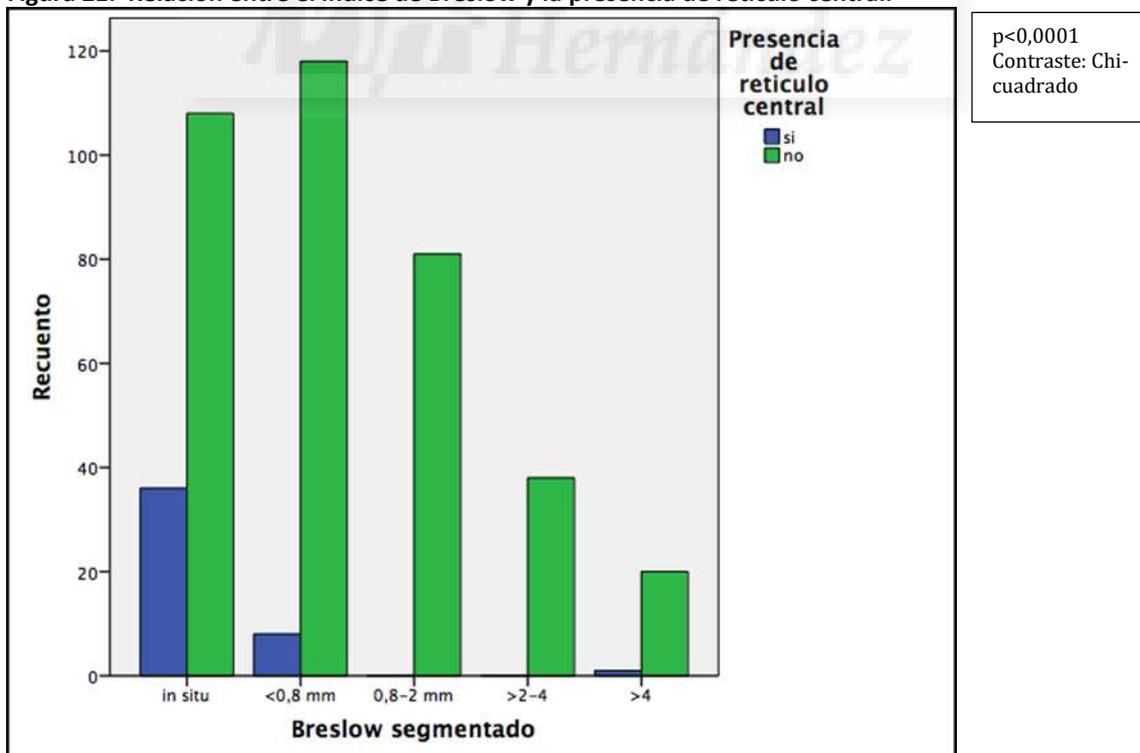


Figura 22. Relación entre el índice de Breslow y la presencia de retículo periférico focal.

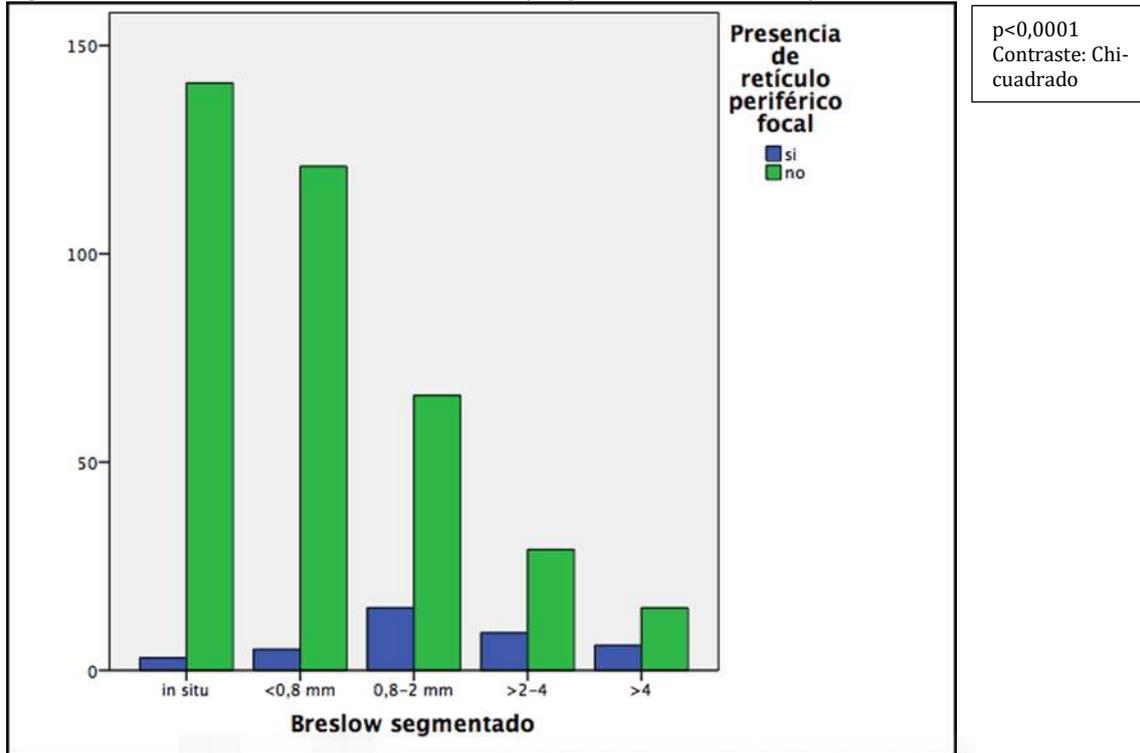


Figura 23. Relación entre el índice de Breslow y la presencia de estructuras cristalinas típicas.

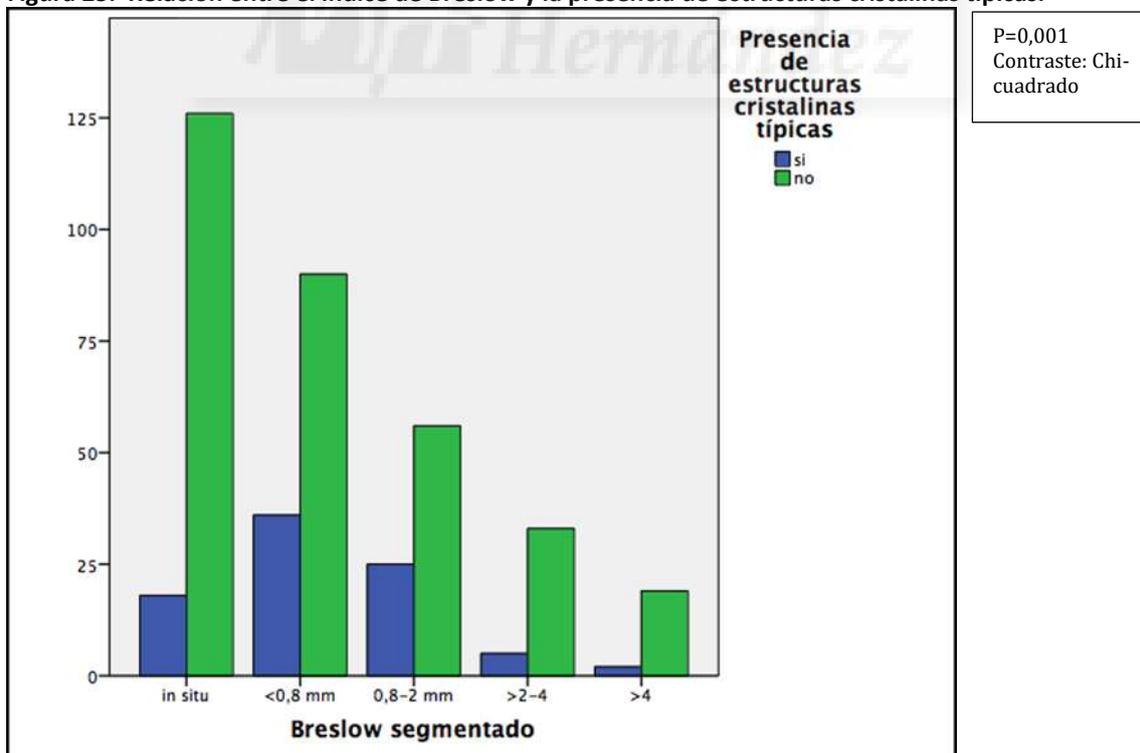


Figura 24. Relación entre el índice de Breslow y la presencia de estructuras cristalinas atípicas.

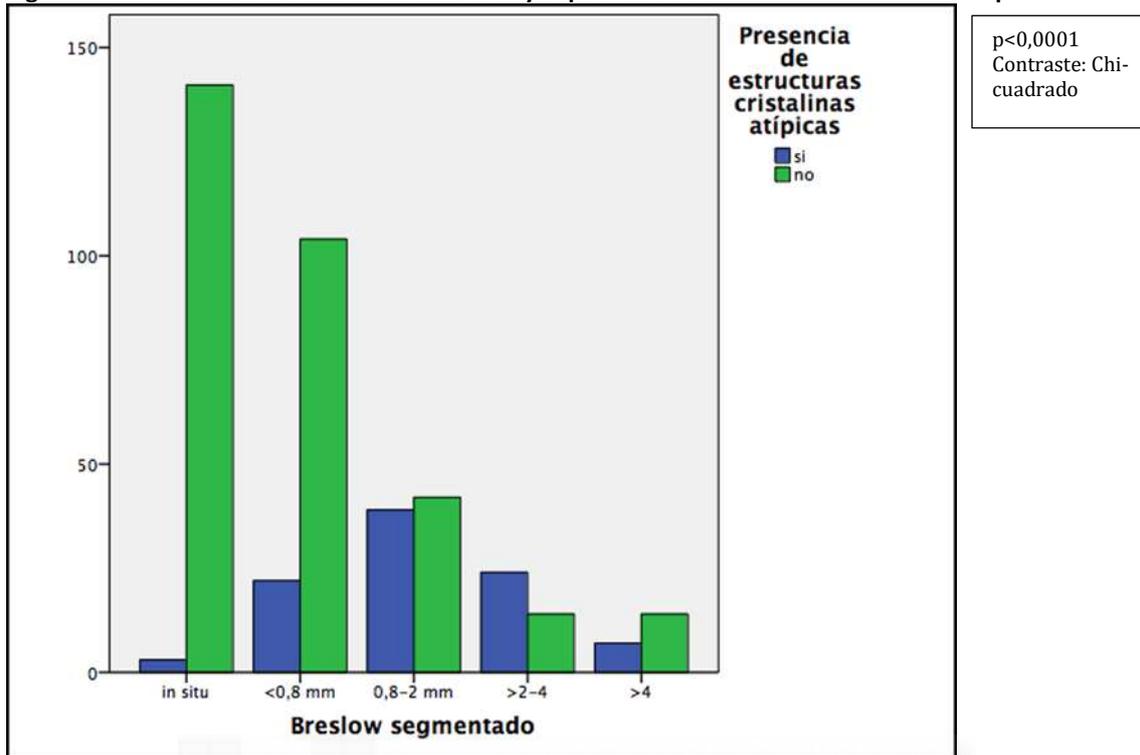


Figura 25. Relación entre el índice de Breslow y la presencia de hipopigmentación focal.

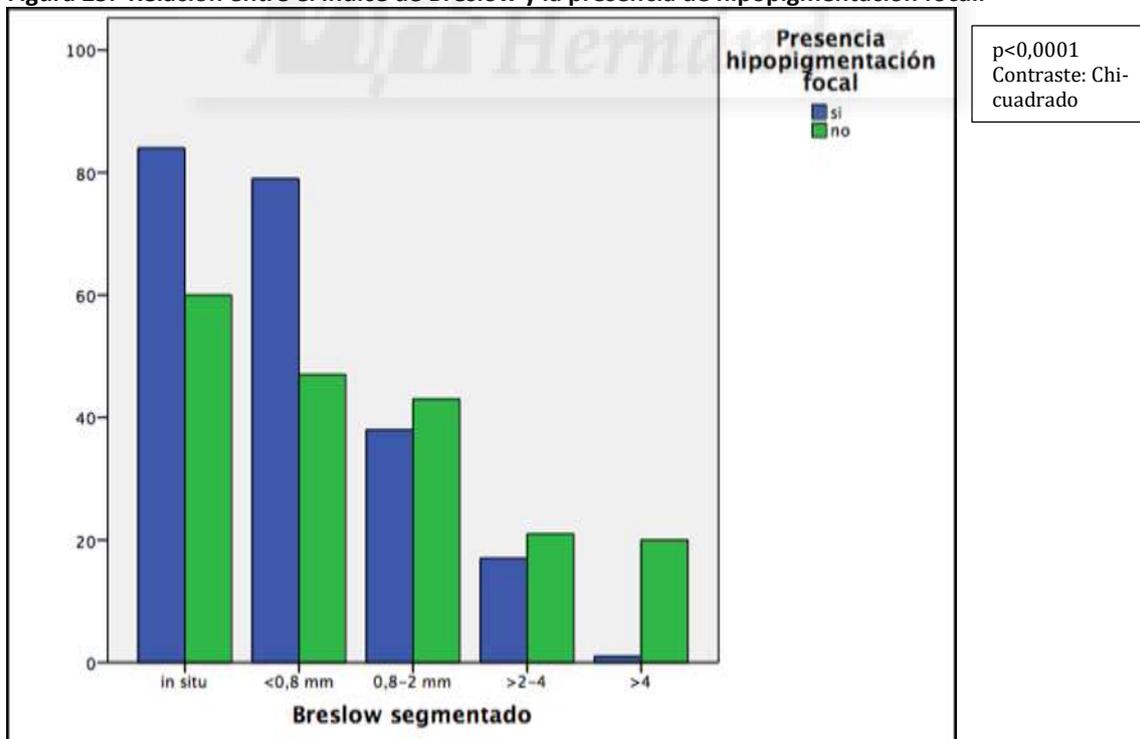
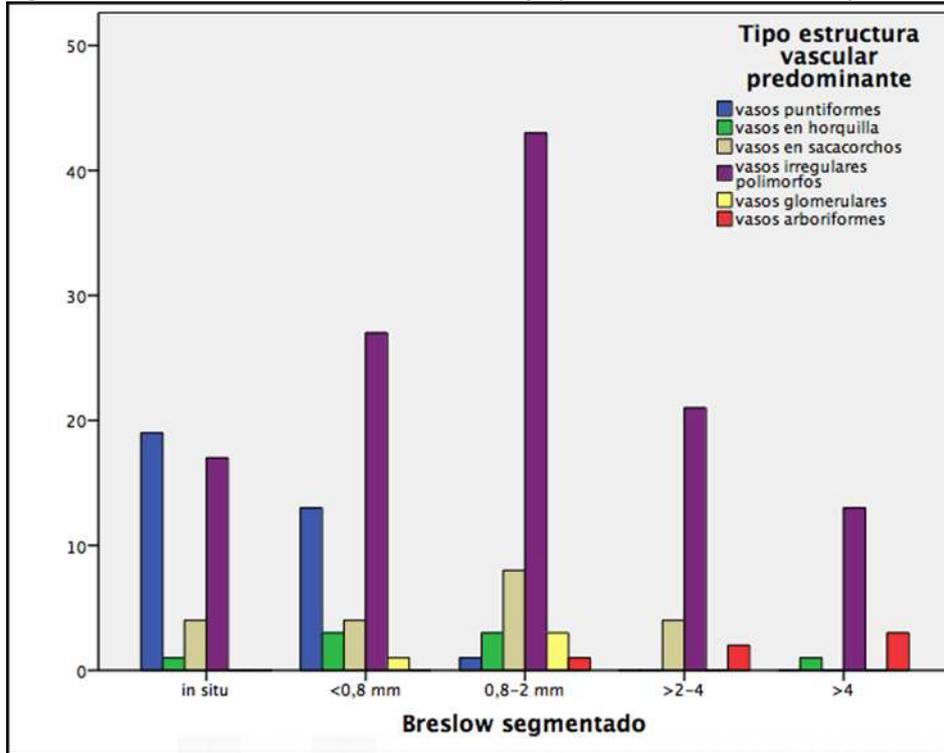
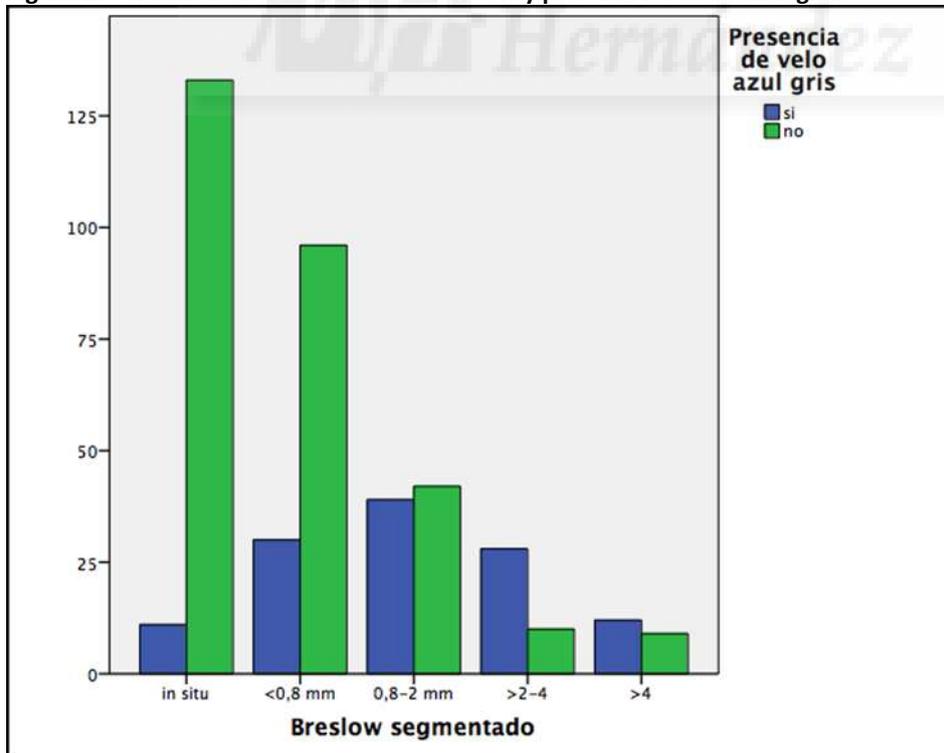


Figura 26. Relación entre el índice de Breslow y tipo de estructura vascular presente.



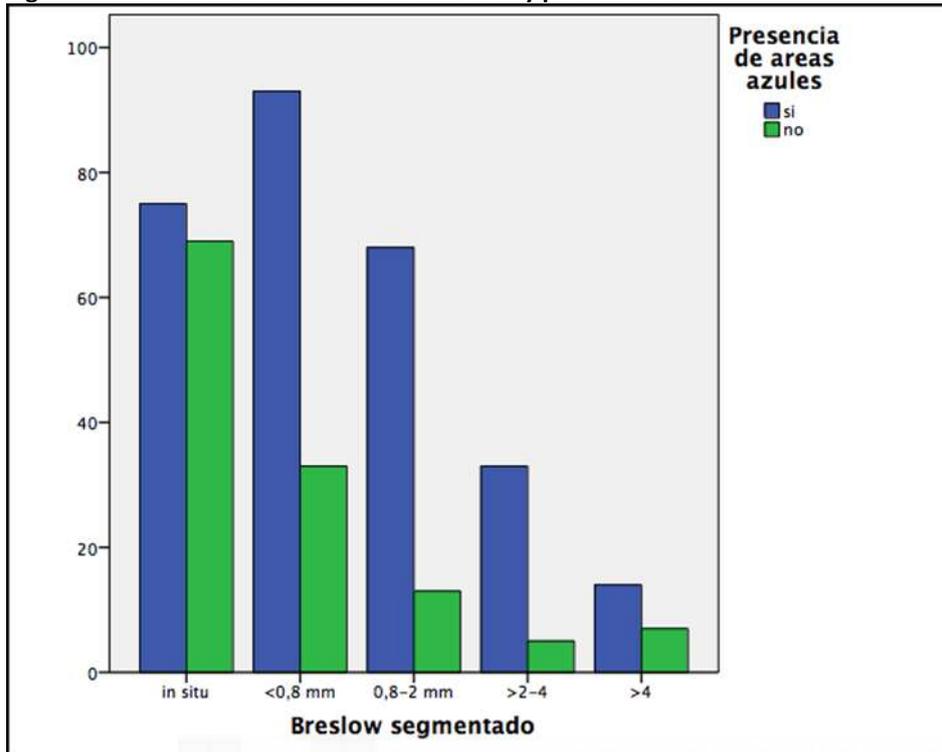
p<0,0001
Contraste: Chi-cuadrado

Figura 27. Relación entre el índice de Breslow y presencia de velo azul-gris.



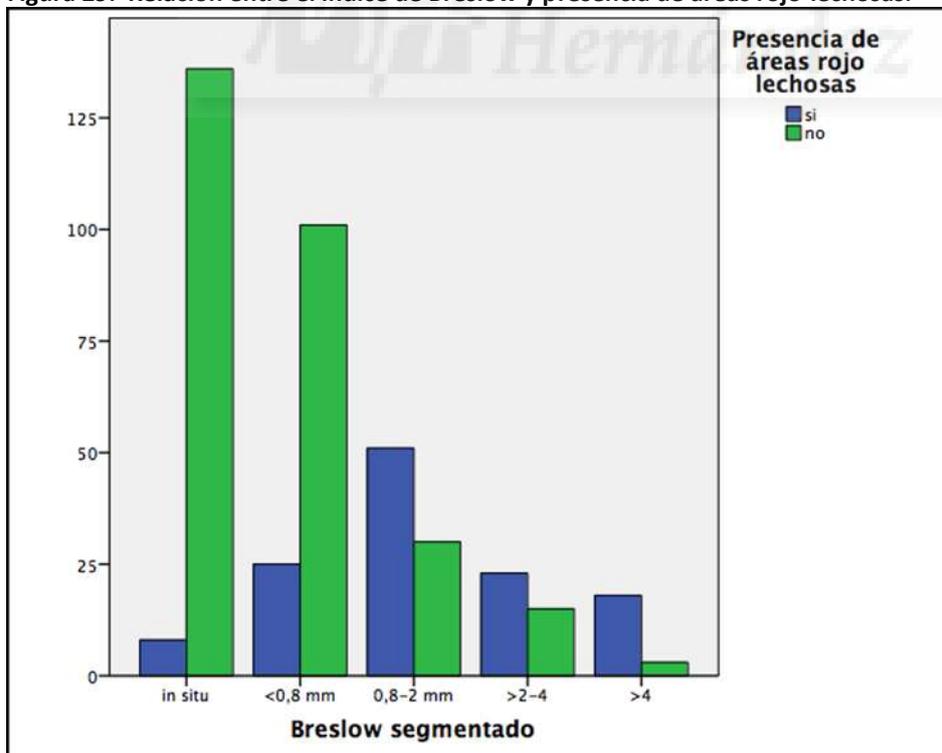
p<0,0001
Contraste: Chi-cuadrado

Figura 28. Relación entre el índice de Breslow y presencia de áreas azules.



p<0,0001
Contraste: Chi-cuadrado

Figura 29. Relación entre el índice de Breslow y presencia de áreas rojo-lechosas.



p<0,0001
Contraste: Chi-cuadrado

Figura 30. Relación entre el índice de Breslow y presencia de áreas poligonales gruesas grises.

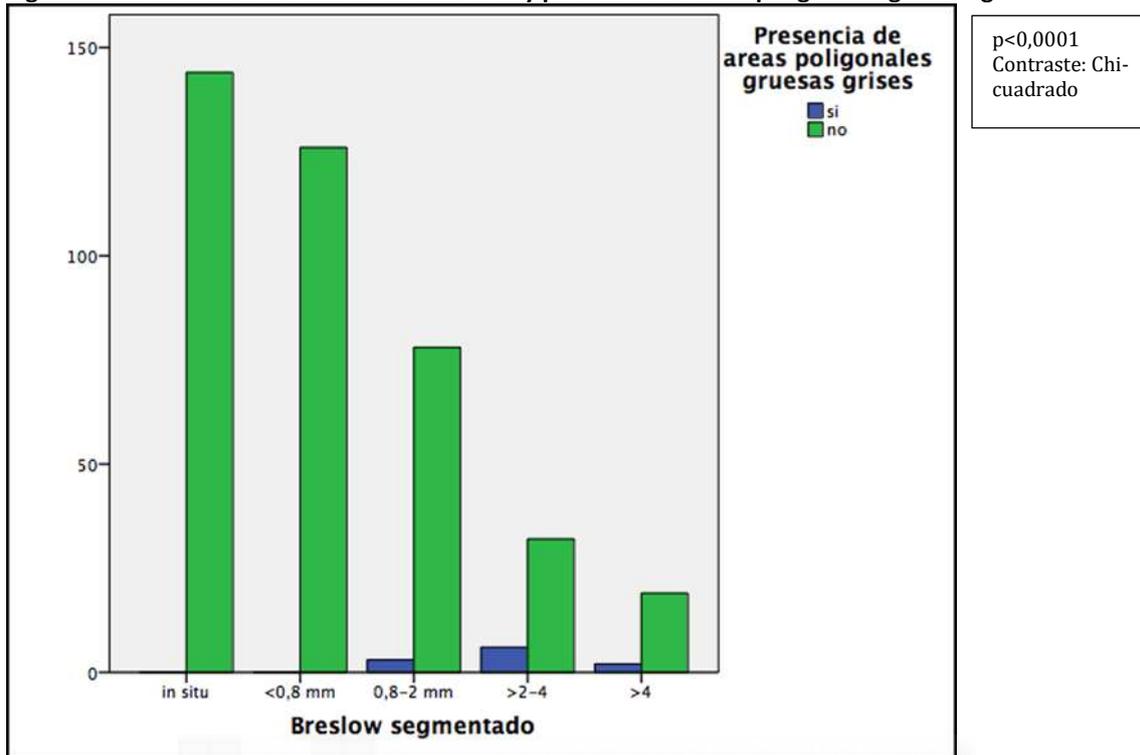
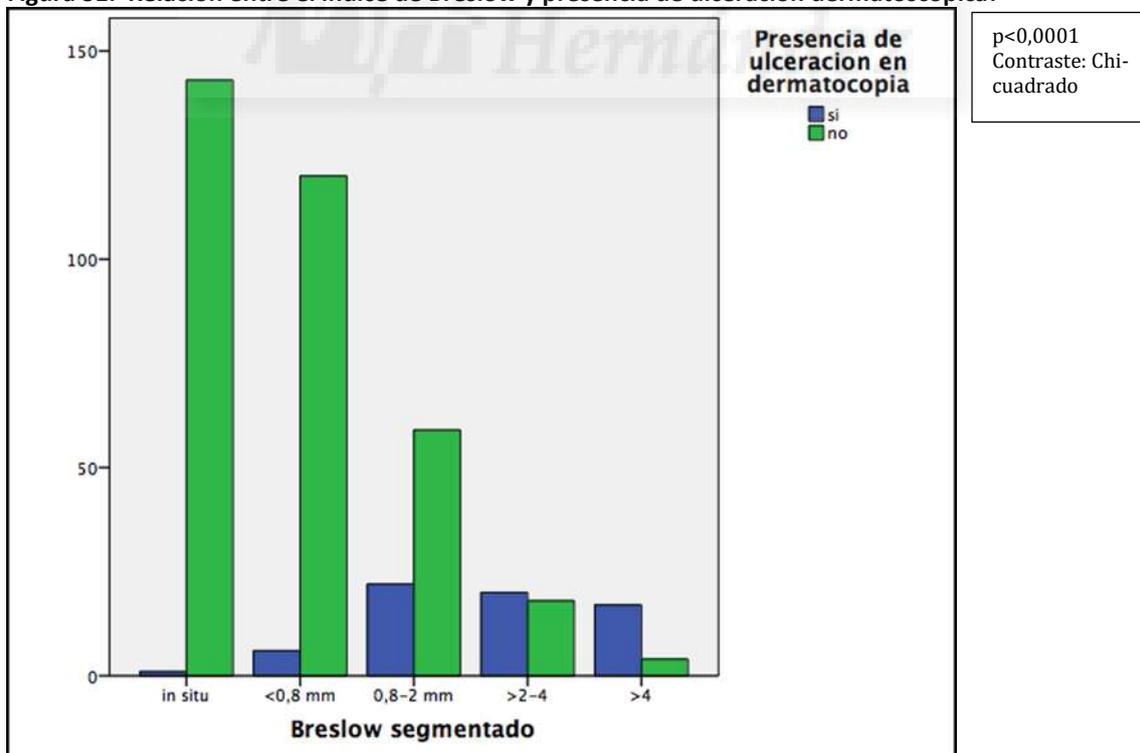


Figura 31. Relación entre el índice de Breslow y presencia de ulceración dermatoscópica.



En la Tabla 13 se representan los resultados obtenidos del estudio de la relación entre el índice de Breslow y la variables histológicas.

Tabla 13. Estudio de relación entre la variable índice de Breslow con cada una de las variables histológicas.

TIPO HISTOLÓGICO	NÚMERO TOTAL DE MELANOMAS (n=410)	
	Mediana (P25-P75)	p
Melanoma de extensión superficial	0,39 (0-0,9)	<0,0001
Léntigo maligno	0 (0-1)	
Nodular	3,5 (2,06-5,07)	
Desmoplásico	4 (25-)	
ULCERACIÓN HISTOLOGICA		
Sí	2,6 (1,56-4,33)	<0,0001
No	0,3 (0-0,85)	
NEVUS ASOCIADO		
Sí	0,44 (0-1)	0,353
No	0,41 (0-1,28)	
MITOSIS		
≥ 1 mitosis	1,77 (0,94-3)	<0,0001
< 1 mitosis	0 (0-0,5)	
REGRESIÓN HISTOLOGICA		
Presencia	0,31 (0-0,8)	<0,0001
Ausencia	0,6 (0,12-1,74)	

El índice de Breslow mostró una relación estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) con todas las variables histológicas estudiadas (tipo histológico, ulceración histológica, numero de mitosis y regresión histológica), a excepción de la variable nevus asociado. En las figuras 32, 33 y 34 se representan la relación entre el IB y algunos de los parámetros histológicos anteriormente comentados.

Figura 32. Relación entre el índice de Breslow y el tipo histológico.

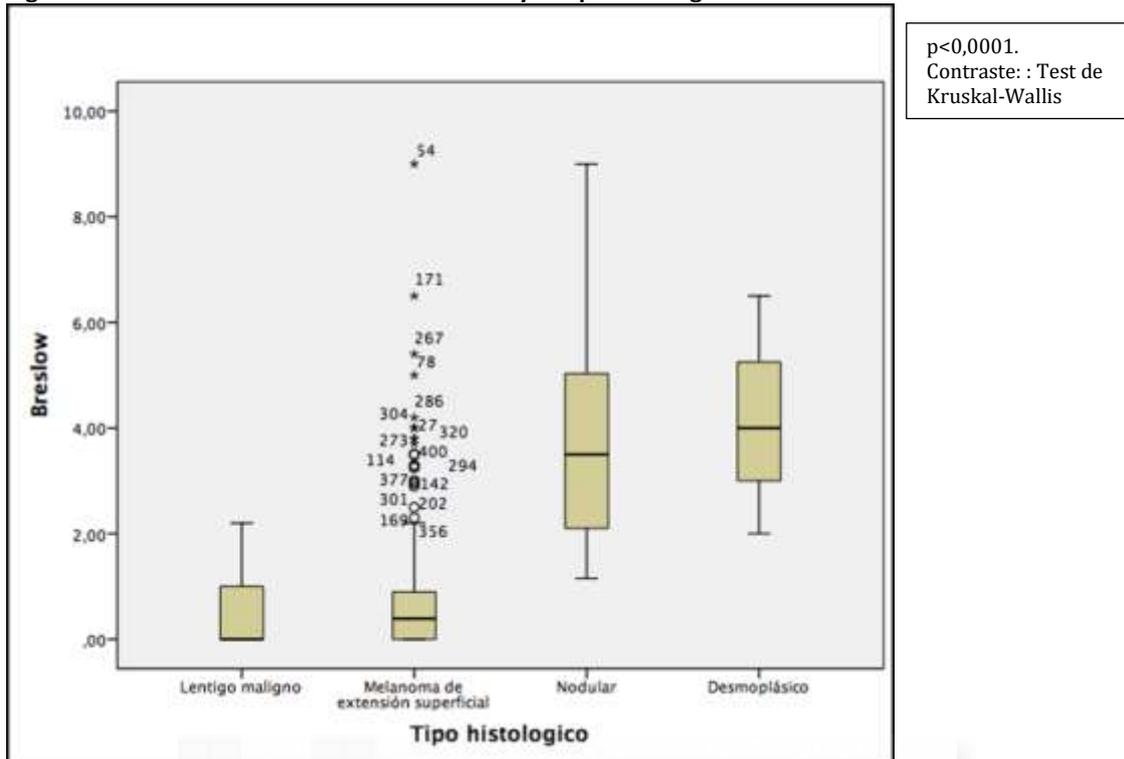


Figura 33. Relación entre el índice de Breslow y la presencia de ulceración histológica.

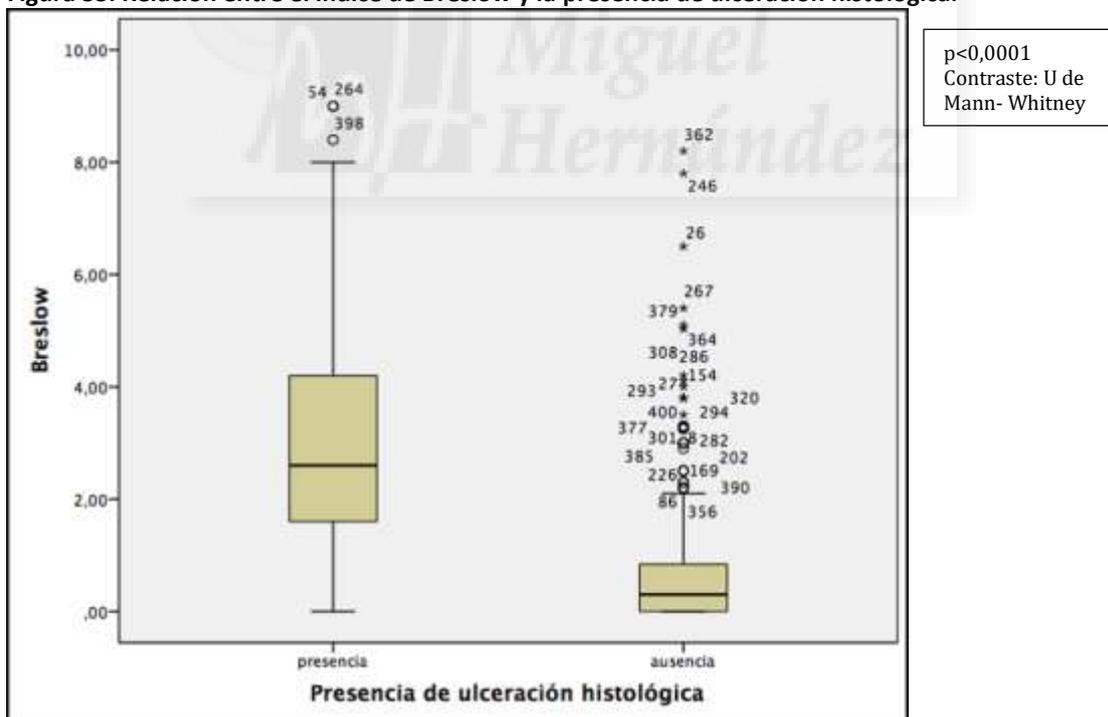
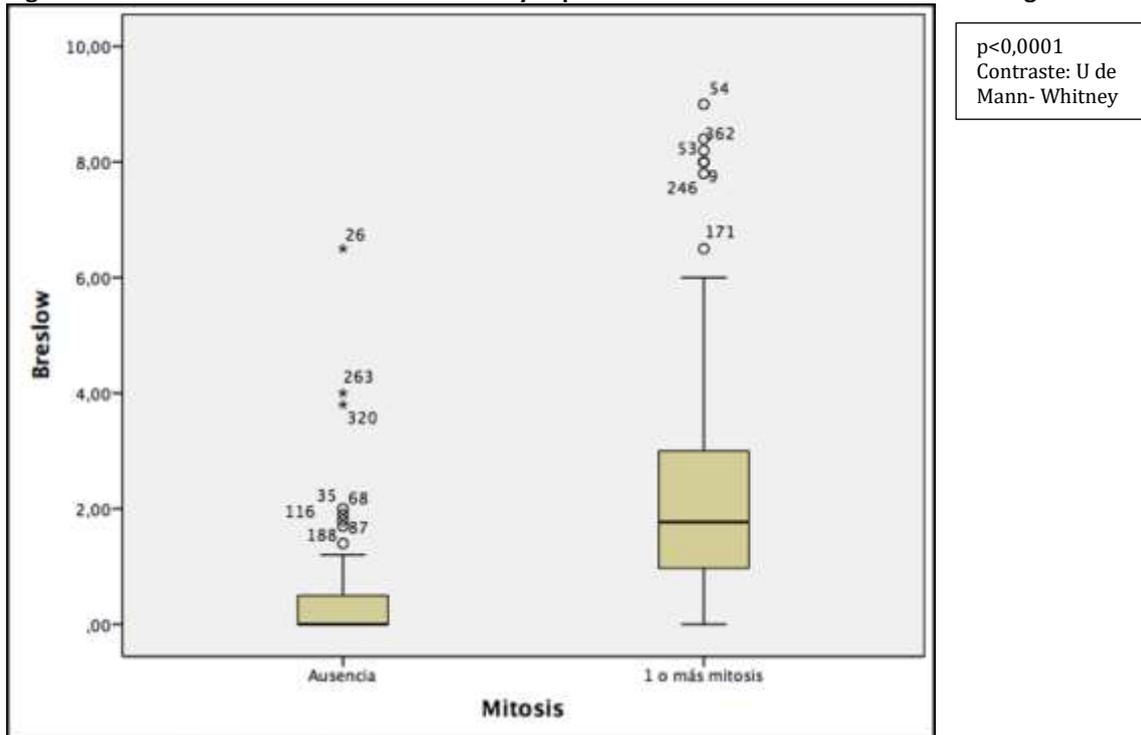


Figura 34. Relación entre el índice de Breslow y la presencia de 1 o más mitosis en la histología.



- 4 Etapa 3. Establecer si existe relación entre las variables clínicas, epidemiológicas e histológicas con las variables dermatoscópicas.

La relación entre el sexo de los pacientes y las diferentes variables dermatoscópicas se representa en la Tabla 14.



Tabla 14. Estudio de relación entre la variable sexo con cada una de las variables dermatoscópicas.

VARIABLE DERMATOSCÓPICA	SEXO (n=410)		p
	Hombre (n=207)	Mujer (n= 203)	
PATRON DERMATOSCÓPICO GLOBAL			
Reticular (n=140)	76 (54,3%)	64 (45,7%)	0,335
Globular (n=9)	4 (44,4%)	5 (55,6%)	
Estallido (n=9)	3 (33,3%)	6 (66,7%)	
Multicomponente (n=184)	96 (52,2%)	88 (47,8%)	
Inespecífico (n= 68)	28 (41,2%)	40 (58,8%)	
RETÍCULO			
Presencia (n=318)	168 (52,8%)	150 (47,2%)	0,078
Ausencia (n=92)	39 (42,4%)	53 (57,6%)	
RETICULO INVERTIDO			
Presencia (n=51)	31 (60,8%)	20 (39,2%)	0,116
Ausencia (n=359)	76 (49%)	183 (51%)	
FALSO RETÍCULO INVERTIDO			
Presencia (n= 20)	12 (60%)	8 (40%)	0,383
Ausencia (n=390)	195 (50%)	195 (50%)	
RETÍCULO >50%			
Presencia (n=86)	44 (51,2%)	42 (48,8%)	0,888
Ausencia (n=324)	163 (50,3%)	161 (49,7%)	
RETÍCULO CENTRAL			
Presencia (n= 45)	21 (46,7%)	24 (53,3%)	0,587
Ausencia (n=365)	186 (51%)	179 (49%)	
RETÍCULO ATÍPICO PERIFÉRICO			
Presencia (n= 38)	23 (60,5%)	15 (39,5%)	0,194
Ausencia (n=372)	184 (49,5%)	188 (50,5%)	
ESTRUCTURAS CRISTALINAS TÍPICAS			
Presencia (n= 86)	40 (46,5%)	46 (53,5%)	0,407
Ausencia (n=324)	167 (51,5%)	157 (48,5%)	
ESTRUCTURAS CRISTALINAS ATÍPICAS			
Presencia (n= 95)	51 (53,7%)	44 (46,3%)	0,477
Ausencia (n=315)	156 (49,5%)	159 (50,5%)	
GLÓBULOS			
Presencia (n= 188)	88 (46,8%)	100 (53,2%)	0,170
Ausencia (n=222)	119 (53,6%)	103 (46,4%)	
GLÓBULOS CENTRALES			
Presencia (n= 24)	7 (29,2%)	17 (70,8%)	0,031
Ausencia (n= 386)	200 (51,8%)	186 (48,2%)	
GLÓBULOS PERIFÉRICOS			
Presencia (n= 73)	36 (49,3%)	37 (50,7%)	0,825
Ausencia (n=337)	171 (50,7%)	166 (49,3%)	
PUNTOS			
Presencia (n=330)	163 (49,4%)	167 (50,6%)	0,368
Ausencia (n=80)	44 (55%)	36 (45%)	

(Continuación Tabla 14)

VARIABLE DERMATOSCÓPICA	SEXO (n=410)		
	Hombre (n=207)	Mujer (n= 203)	p
ROSETAS			
Presencia (n= 29)	16 (55,2%)	13 (44,8%)	0,601
Ausencia (n=381)	191(50,1%)	190 (49,9%)	
MANCHAS DE PIGMENTO			
Presencia (n= 229)	126 (55%)	103 (45%)	0,039
Ausencia (n=181)	81 (44,8%)	100 (55,2%)	
HIPOPIGMENTACIÓN FOCAL			
Presencia (n= 219)	118 (53,9%)	101 (46,1%)	0,141
Ausencia (n=191)	89 (46,6%)	102 (53,4%)	
ESTRUCTURAS VASCULARES			
Presencia (n= 190)	101 (52,6%)	91 (47,4%)	0,315
Ausencia (n=220)	106 (48,6%)	112 (51,4%)	
TIPO DE ESTRUCTURA VASCULAR			
Vasos puntiformes (n= 33)	19 (57,6%)	14 (42,4%)	0,830
Vasos en horquilla (n=8)	4 (50%)	4 (50%)	
Vasos en sacacorchos (n= 20)	11 (55%)	9 (45%)	
Vasos polimorfos (n= 121)	62 (51,2%)	59 (48,8%)	
Vasos glomerulares (n= 4)	1 (25%)	3 (75%)	
Vasos arboriformes (n= 6)	4 (66,7%)	2 (33,3%)	
COMBINACION DE ESTRUCTURAS VASCULARES			
Si (n= 85)	48 (56,5%)	159 (43,5%)	0,287
No (n=324)	3 (48,9%)	165 (51,1%)	
TPO DE REGRESIÓN			
Blanca (n= 48)	28 (58,3%)	20 (41,7%)	0,217
Azul (n=64)	31 (48,4%)	33 (51,6%)	
Mixta (=162)	88 (54,3%)	74 (45,7%)	
Ausencia (n=136)	60 (44,1%)	76 (55,9%)	
REGRESIÓN >50%			
Si (n= 93)	50 (53,8%)	43 (46,2%)	0,472
No (n=317)	157 (49,5%)	160 (50,5%)	
VELO AZUL-GRIS			
Si (n= 120)	66 (55%)	54 (45%)	0,240
No (n=290)	141 (48,6%)	149 (51,4%)	
ÁREAS AZULES			
Si (n= 283)	151 (53,4%)	132 (46,6%)	0,287
No (n=127)	56 (44,1%)	71 55,9%)	
ÁREAS ROJO-LECHOSAS			
Si (n= 125)	64 (51,2%)	61 (48,8%)	0,849
No (n=285)	143 (50,2%)	142 (49,8%)	
ÁREAS POLIGONALES			
Si (n= 11)	4 (36,4%)	7 (63,6%)	0,342
No (n=399)	203 (50,9%)	196 (49,1%)	

(Continuación Tabla 14)

VARIABLE DERMATOSCÓPICA	SEXO (n=410)		p
	Hombre (n=207)	Mujer (n= 203)	
PSEUDÓPODOS			
Si (n= 31)	22 (71%)	9 (29%)	0,018
No (n=379)	185 (48,5%)	194 (51,2%)	
PROYECCIONES RADIALES			
Si (n= 87)	46 (52,9%)	41 (47,1%)	0,616
No (n=323)	161 (49,8%)	162 (50,2%)	
ULCERACIÓN			
Si (n= 66)	31 (47%)	35 (53%)	0,533
No (n=344)	176 (51,2%)	168 (48,8%)	

Los únicas variables dermatoscópicas que se asociaron al sexo fueron la presencia de glóbulos centrales ($p = 0,031$), manchas ($p = 0,039$) y pseudópodos ($p = 0,018$).

En la tabla 15 se recogen los resultados de la asociación entre la edad y las variables dermatoscópicas.

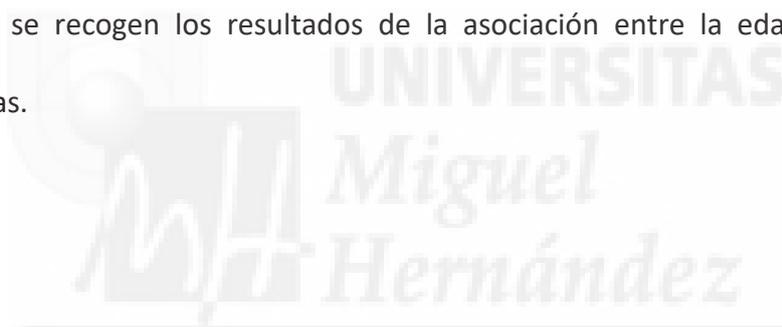


Tabla 15. Estudio de relación entre la variable edad con cada una de las variables dermatoscópicas.

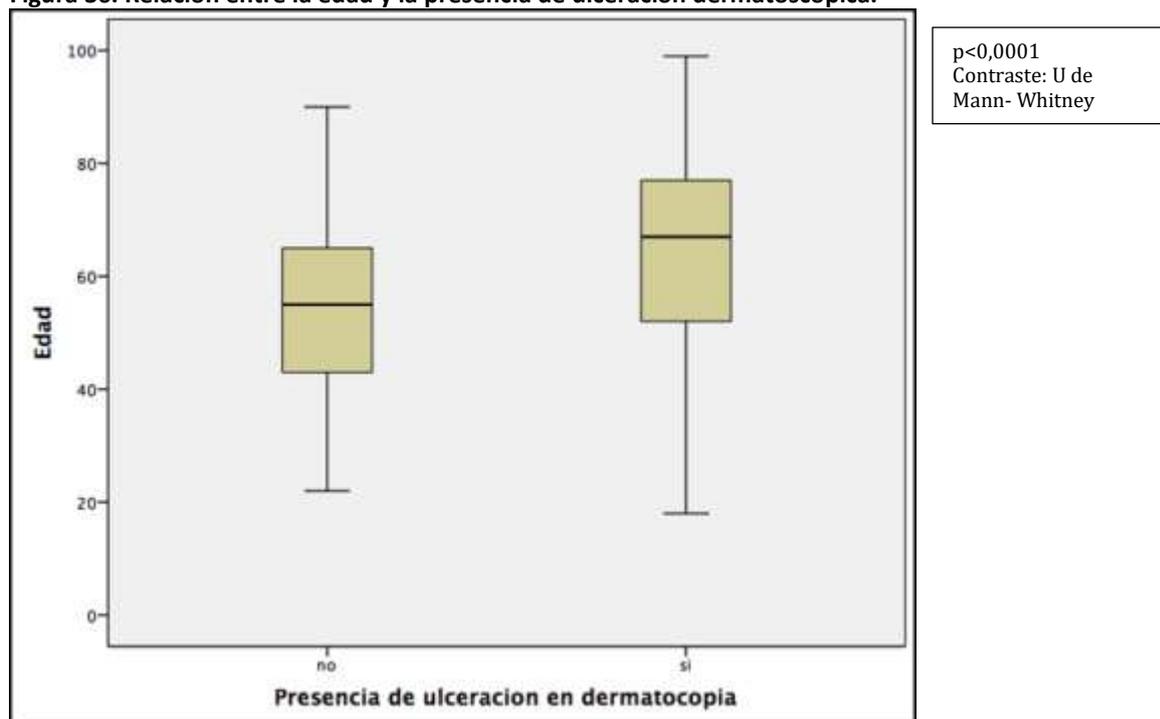
VARIABLE DERMATOSCÓPICA	EDAD (n=410) Mediana (P25-P75)	p
PATRON DERMATOSCÓPICO GLOBAL		
Reticular (n=140)	54 (43-67)	0,080
Globular (n=9)	38 (32-69,5)	
Estallido (n=9)	43 (34,5-66,5)	
Multicomponente (n=184)	57,5 (47-67)	
Inespecífico (n= 68)	64 (49-72,75)	
RETÍCULO		
Presencia (n=318)	56 (44-67)	0,467
Ausencia (n=92)	61 (41,5-72)	
RETICULO INVERTIDO		
Presencia (n=51)	54 (39-69)	0,233
Ausencia (n=359)	57 (45-68)	
FALSO RETÍCULO INVERTIDO		
Presencia (n= 20)	47 (37-63)	0,025
Ausencia (n=390)	57 (45-69)	
RETÍCULO >50%		
Presencia (n=86)	52 (44-65)	0,233
Ausencia (n=324)	58 (44-69)	
RETÍCULO CENTRAL		
Presencia (n= 45)	53 (45,5-64,5)	0,492
Ausencia (n=365)	57 (44-69)	
RETÍCULO PERIFÉRICO		
Presencia (n= 38)	61 (49-72)	0,108
Ausencia (n=372)	56 (43-68)	
ESTRUCTURAS CRISTALINAS TÍPICAS		
Presencia (n= 86)	62 (47-73)	0,081
Ausencia (n=324)	55 (43-67)	
ESTRUCTURAS CRISTALINAS ATÍPICAS		
Presencia (n= 95)	57 (49-72)	0,025
Ausencia (n=315)	56 (43-67)	
GLÓBULOS		
Presencia (n= 188)	54 (42- 65)	0,021
Ausencia (n=222)	59 (47-71)	
GLÓBULOS CENTRALES		
Presencia (n= 24)	50,5 (38-60,5)	0,040
Ausencia (n= 386)	57 (45-69)	
GLÓBULOS PERIFÉRICOS		
Presencia (n= 73)	51 (42-62)	0,009
Ausencia (n=337)	57 (65-70,5)	
PUNTOS		
Presencia (n=330)	57 (44-69)	0,309
Ausencia (n=80)	55 (43-65)	

(Continuación Tabla 15)

VARIABLE DERMATOSCÓPICA	EDAD (n=410) Mediana (P25-P75)	p
ROSETAS		
Presencia (n= 29)	57 (44,5- 64,5)	0,730
Ausencia (n=381)	56 (44-69)	
MANCHAS DE PIGMENTO		
Presencia (n= 229)	56 (44,5-68)	0,755
Ausencia (n=181)	57 (43,5- 69)	
HIPOPIGMENTACIÓN FOCAL		
Presencia (n= 219)	59 (44-69)	0,082
Ausencia (n=191)	55 (44-67)	
ESTRUCTURAS VASCULARES		
Presencia (n= 190)	59,5 (47-69,25)	0,090
Ausencia (n=220)	55 (43-67)	
TIPO DE ESTRUCTURA VASCULAR		
Vasos puntiformes (n= 33)	50 (40-63,5)	0,060
Vasos en horquilla (n=8)	52 (42,5-59)	
Vasos en sacacorchos (n= 20)	60,5 (49-69)	
Vasos polimorfos (n= 121)	61 (47,5-72)	
Vasos glomerulares (n= 4)	65,5 (42-87)	
Vasos arboriformes (n= 6)	67,5 (61,5-72)	
COMBINACION DE ESTRUCTURAS VASCULARES		
Si (n= 85)	60 (42- 68)	0,630
No (n=324)	56 (44-68)	
TIPO DE REGRESIÓN		
Blanca (n= 48)	53,5 (43-64)	0,039
Azul (n=64)	55,5 (43,5-71,5)	
Mixta (=162)	62 (45-72)	
Ausencia (n=136)	76 (37,4%)	
REGRESIÓN >50%		
Si (n= 93)	61(43-69)	0,320
No (n=317)	55 (44-67)	
VELO AZUL-GRIS		
Si (n= 120)	61 (48-73)	0,013
No (n=290)	55 (43-67)	
ÁREAS AZULES		
Si (n= 283)	58 (45-72)	0,008
No (n=127)	53 (43-64)	
ÁREAS ROJO-LECHOSAS		
Si (n= 125)	62 (49-72,5)	0,002
No (n=285)	54 (43-65)	
ÁREAS POLIGONALES		
Si (n= 11)	61 (46-69)	0,891
No (n=399)	56 (44-68)	

(Continuación Tabla 15)		
VARIABLE DERMATOSCÓPICA	EDAD (n=410) Mediana (P25-P75)	p
PSEUDÓPODOS		
Si (n= 31	56 (43-72)	0,582
No (n=379)	57 (44-68)	
PROYECCIONES RADIALES		
Si (n= 87)	62 (48-72)	0,029
No (n=323)	55 (43-67)	
ULCERACIÓN		
Si (n= 66)	67 (52-77)	<0,0001
No (n=344)	55 (43-65)	

Las variables dermatoscópicas que se asociaron de manera estadísticamente significativa a la variable edad fueron: el falso retículo invertido ($p = 0,025$), las estructuras cristalinas atípicas ($p = 0,025$), presencia de glóbulos ($p = 0,021$), presencia de glóbulos centrales ($p = 0,040$), presencia de glóbulos periféricos ($p = 0,009$), el tipo de regresión presente en la lesión ($p = 0,039$), el velo azul-gris ($p = 0,013$), las áreas azules ($p = 0,008$), las áreas rojo lechosas ($p = 0,002$), las proyecciones radiales ($p = 0,029$) y la presencia de ulceración dermatoscópica ($p < 0,0001$). En la figura 36 se representa la relación entre la edad y la ulceración dermatoscópica.

Figura 36. Relación entre la edad y la presencia de ulceración dermatoscópica.

En la siguiente tabla (Tabla 16) se exponen los resultados de la relación entre la variable localización anatómica de las lesiones y cada una de las variables dermatoscópicas.

Tabla 16. Estudio de relación entre la variable localización anatómica de las lesiones con cada una de las variables dermatoscópicas.

VARIABLE DERMATOSCÓPICA	LOCALIZACION ANATÓMICA DE LAS LESIONES (N=410)						p
	Cuello (7)	Tórax (39)	Abdomen(22)	Espalda(174)	MMSS (99)	MMII (69)	
PATRONES DERMATOSCÓPICO							
Reticular (n=140)	1 (0,7%)	14(10%)	10 (7,1%)	67(47,9%)	28 (20%)	20 (14,3%)	0,587
Globular (n=9)	0 (0%)	2 (22,2%)	0 (0%)	5 (55,6%)	2 (22,2%)	0 (0%)	
Estallido (n=9)	0 (0%)	0(0%)	0 (0%)	3 (33,3%)	4 (44,4%)	2 (22,2%)	
Multicomponente	5 (2,7%)	11 (9,8%)	11 (6%)	73 (39,7%)	46 (25%)	31 (16,8%)	
Inespecífico (n=68)	1 (1,5%)	1 (7,4%)	1 (1,5%)	26 (38,2%)	19 (27,9%)	16 (23,5%)	
RETÍCULO							
Presencia (n=318)	6 (1,9%)	31 (9,7%)	21 (6,6%)	136 (42,8%)	71 (22,3%)	28 (16,7%)	0,269
Ausencia (n=92)	1 (1,1%)	8 (8,7%)	1 (1,1%)	38 (41,3%)	53 (30,4%)	16 (17,4%)	
RETICULO INVERTIDO							
Presencia (n=51)	0 (0%)	4 (7,8%)	3 (5,9%)	19 (37,3%)	14 (25,5%)	11(21,6%)	0,761
Ausencia (n=359)	7 (1,9%)	35 (9,7%)	19 (5,3%)	155 (43,2%)	85 (23,7%)	58 (16,2%)	
FALSO RETÍCULO INVERTIDO							
Presencia (n= 20)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)	11 (55%)	3 (15%)	4 (20%)	0,419
Ausencia (n=390)	6 (1,5%)	39 (10%)	21 (5,4%)	163 (41,8%)	96 (24,6%)	65 (16,7%)	
RETÍCULO >50%							
Presencia (n=86)	0 (0%)	11 (17,8%)	6 (4,4%)	39 (37,8%)	17 (17,8%)	13 (22,2%)	0,430
Ausencia (n=324)	7 (1,9%)	28 (8,5%)	16 (5,5%)	135 (43%)	82 (24,9%)	56 (16,2%)	
RESENCIA DE RETÍCULO CENTRAL							
Presencia (n= 45)	0 (0%)	8 (17,8%)	2 (4,4%)	17 (37,8%)	8 (17,8%)	10 (22,2%)	0,256
Ausencia (n=365)	7 (1,9%)	31 (8,5%)	20 (5,5%)	1(43%)	91 (24,9%)	59 (16,2%)	
RETÍCULO PERIFÉRICO							
Presencia (n= 38)	1 (2,6%)	3 (7,9%)	4 (10,5%)	11 (28,9%)	10 (26,3%)	9 (23,7%)	0,363
Ausencia (n=372)	6 (1,9%)	36 (8,5%)	18 (5,5%)	163 (43%)	89 (24,9%)	60 (16,2%)	
ESTRUCTURAS CRISTALINAS							
Presencia (n= 86)	3 (3,5%)	7 (8,1%)	4 (4,7%)	41 (47,7%)	15 (17,4%)	16 (18,6%)	0,383
Ausencia (n=324)	4 (1,2%)	32 (9,9%)	18 (5,6%)	133 (41%)	84 (25,9%)	53 (16,4%)	

VARIABLE DERMATOSCÓPICA	LOCALIZACION ANATÓMICA DE LAS LESIONES (N=410) (Continuación Tabla 16)						p
	Cuello (7)	Tórax (39)	Abdomen(22)	Espalda(174)	MMSS (99)	MMII (69)	
ESTRUCTURAS CRISTALINAS ATÍPICAS							
Presencia (n= 95)	2 (2,1%)	6 (6,3%)	2 (2,1%)	33 (34,7%)	34(35,8%)	18 (18,9%)	0,024
Ausencia (n=315)	5 (1,6%)	33 (10,5%)	20 (6,3%)	141 (44,8%)	65 (20,6%)	51 (16,2%)	
GLÓBULOS							
Presencia (n= 188)	4 (2,1%)	18 (9,6%)	10 (5,3%)	82 (43,6%)	49 (26,1%)	25 (13,3%)	0,612
Ausencia (n=222)	3 (1,4%)	21 (9,5%)	12 (5,4%)	92 (41,4%)	50 (22,5%)	44(19,8%)	
GLÓBULOS CENTRALES							
Presencia (n= 24)	0 (0%)	3 (12,5%)	2 (8,3%)	6 (25%)	9 (37,5%)	4 (16,7%)	0,440
Ausencia (n= 386)	7 (1,8%)	36 (9,3%)	20 (5,2%)	168 (43,5%)	90 (23,3%)	65 (16,8%)	
GLÓBULOS PERIFÉRICOS							
Presencia (n= 73)	1 (1,4%)	5 (6,8%)	2 (2,7%)	35 (47,9%)	18 (24,7%)	12 (16,4%)	0,774
Ausencia (n=337)	6 (1,8%)	34 (10,1%)	20 (5,9%)	139 (41,2%)	81 (24%)	57 (16,9%)	
PUNTOS							
Presencia (n=330)	6 (1,8%)	33 (10%)	16 (4,8%)	133 (40,3%)	87 (26,4%)	35 (16,7%)	0,246
Ausencia (n=80)	1 (1,3%)	6 (7,5%)	6 (7,5%)	41 (51,3%)	12 (15%)	14 (17,5%)	
ROSETAS							
Presencia (n= 29)	1 (3,4%)	2 (6,9%)	0 (0%)	14 (48,3%)	5 (17,2%)	7 (24,1%)	0,506
Ausencia (n=381)	6 (1,6%)	37 (9,7%)	22 (5,8%)	160 (42%)	94 (24,7%)	62 (16,3%)	
MANCHAS DE PIGMENTO							
Presencia (n= 229)	4 (1,7%)	20 (8,7%)	12 (5,2%)	93 (40,6%)	59 (25,8%)	41 (17,9%)	0,892
Ausencia (n=181)	3 (1,7%)	19 (10,5%)	10 (5,5%)	81 (44,8%)	40 (22,1%)	28 (15,5%)	
HIPOPIGMENTACIÓN FOCAL							
Presencia (n= 219)	5 (2,3%)	23 (10,5%)	12 (5,5%)	103 (47%)	48 (21,9%)	28 (12,8%)	0,098
Ausencia (n=191)	2(1%)	16 (8,4%)	10 (5,2%)	71 (37,2%)	51 (26,7%)	41 (21,5%)	
ESTRUCTURAS VASCULARES							
Presencia (n= 190)	1 (0,5%)	18 (9,4%)	9 (4,7%)	74 (38,5%)	50 (26%)	40 (20,8%)	0,153
Ausencia (n=220)	6 (2,8%)	21 (9,6%)	13 (6%)	100 (45,9%)	49 (22,5%)	29 (13,3%)	

VARIABLE DERMATOSCÓPICA	LOCALIZACION ANATÓMICA DE LAS LESIONES (N=410) (Continuación Tabla 16)						p
	Cuello (7)	Tórax (39)	Abdomen(22)	Espalda(174)	MMSS (99)	MMII (69)	
TIPO DE ESTRUCTURA VASCULAR							
Vasos puntiformes	1 (3%)	4 (12,1%)	3 (9,1%)	11 (33,3%)	6 (18,2%)	8 (24,2%)	0,230
Vasos en horquilla (n=8)	0 (0%)	0 (0%)	2 (25%)	3 (37,5%)	0 (0%)	3 (37,5%)	
Vasos en sacacorchos	0 (0%)	2 (10%)	1 (5%)	9 (45%)	3 (15%)	5 (25%)	
Vasos polimorfos	0 (0%)	12 (9,9%)	3 (2,5%)	45 (37,2%)	39 (32,2%)	22 (18,2%)	
Vasos glomerulares	0 (0%)	0 (1,5%)	0 (0%)	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)	
Vasos arboriformes	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (83,3%)	0 (0%)	1 (16,7%)	
COMBINACION DE ESTRUCTURAS							
Si (n= 85)	0 (0%)	7 (8,2%)	4 (4,7%)	34 (40%)	21 (24,7%)	19 (22,4%)	0,520
No (n=324)	7 (1,2%)	32 (9,8%)	18 (5,5%)	140 (43,1%)	78 (24%)	50 (15,4%)	
TPO DE REGRESIÓN							
Blanca (n= 48)	1 (2,1%)	3 (6,3%)	4 (8,3%)	22 (45,8%)	9 (18,8%)	9 (18,8%)	0,976
Azul (n=64)	1 (1,6%)	8 (12,5%)	3 (4,7%)	25 (39,1%)	15 (23,4%)	12 (18,8%)	
Mixta (=162)	3 (1,9%)	13 (8%)	7 (4,3%)	74 (45,7%)	42 (25,9%)	23 (14,2%)	
Ausencia (n=136)	2 (1,5%)	15 (11%)	8 (5,9%)	53 (39%)	33 (24,3%)	25 (18,4%)	
REGRESIÓN >50%							
Si (n= 93)	4 (4,3%)	9 (9,7%)	3 (3,2%)	49 (52,7%)	16 (17,2%)	12 (12,9%)	0,032
No (n=317)	3 (0,9%)	30 (9,5%)	19 (6%)	125 (39,4%)	83 (26,2%)	57 (18%)	
VELO AZUL-GRIS							
Si (n= 120)	3 (2,5%)	7 (5,8%)	6 (5%)	47 (39,2%)	31 (25,8%)	26 (21,7%)	0,300
No (n=290)	4 (1,4%)	32 (11%)	16 (5,5%)	127 (43,8%)	68 (23,4%)	43 (14,8%)	
ÁREAS AZULES							
Si (n= 283)	6 (2,1%)	27 (9,5%)	12 (4,2%)	121 (42,8%)	71 (25,1%)	46 (16,3%)	0,607
No (n=127)	1 (0,8%)	12 (9,4 %)	10 (7,9%)	53 (41,7%)	28 (22%)	23 (18,1%)	
ÁREAS ROJO-LECHOSAS							
Si (n= 125)	3 (2,4%)	11 (8,8%)	6 (4,8%)	50 (40%)	30 (24%)	25 (20%)	0,844
No (n=285)	4 (1,4%)	28 (9,8%)	16 (5,6%)	124 (43,5%)	69 (24,2%)	44 (15,4%)	

VARIABLE DERMATOSCÓPICA	LOCALIZACION ANATÓMICA DE LAS LESIONES (N=410) (Continuación Tabla 16)						
	Cuello (7)	Tórax (39)	Abdomen(22)	Espalda(174)	Cuello (7)	Tórax	
ÁREAS POLIGONALES							
Si (n= 11)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (36,4%)	6 (54,5%)	1 (9,1%)	0,244
No (n=399)	7 (1,8%)	39 (9,8%)	22 (5,5%)	170 (42,6%)	93 (23,3 %)	68 (17%)	
PSEUDÓPODOS							
Si (n= 31)	0 (0%)	3 (9,7%)	1 (3,2%)	14 (45,2%)	10 (32,3%)	3 (9,7%)	0,723
No (n=379)	7 (1,8%)	36 (9,5%)	21 (5,5%)	160 (42,2%)	89 (23,5%)	66 (17,4%)	
PROYECCIONES RADIALES							
Si (n= 87)	0 (0%)	7 (8%)	5 (5,7%)	30 (34,5%)	28 (32,2%)	17 (19,5%)	0,203
No (n=323)	7 (2,2%)	32 (9,9%)	17 (5,3%)	144 (44,6%)	71 (22%)	52(16,1%)	
ULCERACIÓN							
Si (n= 66)	1 (1,5%)	3 (4,5%)	2 (3%)	21 (31,8%)	20 (30,3%)	19 (28,8%)	0,025
No (n=344)	6 (1,7%)	36 (10,5%)	20 (5,8%)	153 (44,5%)	79 (23%)	50 (14,5%)	

Las únicas variables dermatoscópicas que se asociaron de forma estadísticamente significativa a la localización corporal de las lesiones fueron: la presencia de estructuras cristalinas atípicas ($p = 0,024$), presencia de regresión dermatoscópica en $> 50\%$ de la lesión ($p = 0,032$) y la presencia de ulceración dermatoscópica ($p = 0,025$). Las 3 variables se presentaron con mayor frecuencia en espalda y miembros superiores e inferiores que en el resto de localizaciones.

En la Tabla 17 se expone la relación entre la variable aspecto clínico de las lesiones con las diferentes variables dermatoscópicas.

Tabla 17. Estudio de relación entre la variable aspecto clínico de las lesiones con cada una de las variables dermatoscópicas.

VARIABLE DERMATOSCÓPICA	ASPECTO CLÍNICO DE LAS LESIONES (n=410)			p
	Superficial	Palpable	Nodular	
PATRON DERMATOSCÓPICO GLOBAL				
Reticular (n=140)	102 (72,9%)	37 (26,4%)	1 (0,7%)	<0.0001
Globular (n=9)	2 (22,2%)	6 (66,7%)	1 (11,1%)	
Estallido (n=9)	3 (33,3%)	5 (55,6%)	1 (11,1%)	
Multicomponente (n=184)	51 (27,7%)	87 (47,3%)	46 (25%)	
Inespecífico (n= 68)	19 (27,9%)	20 (29,4%)	29 (42,6%)	
RETÍCULO				
Presencia (n=318)	154 (22%)	121 (38,1%)	43 (13,5%)	<0.0001
Ausencia (n=92)	23 (25%)	34 (37%)	35(38%)	
RETICULO INVERTIDO				
Presencia (n=51)	7 (13,7%)	27 (52,9%)	17 (33,3%)	<0.0001
Ausencia (n=359)	170 (47,4%)	128 (35,7%)	61 (17%)	
FALSO RETÍCULO INVERTIDO				
Presencia (n= 20)	11 (55%)	8 (40%)	1 (5%)	0.237
Ausencia (n=390)	166 (42,6%)	147 (37,7%)	77 (19,7%)	
RETÍCULO >50%				
Presencia (n=86)	63 (73,3%)	23 (26,7%)	0 (0%)	<0.0001
Ausencia (n=324)	114 (35,2%)	132 (40,7%)	78 (24,1%)	
RETÍCULO CENTRAL				
Presencia (n= 45)	37 (82,2%)	8 (17,8%)	0 (0%)	<0.0001
Ausencia (n=365)	140 (38,4%)	147 (40,3%)	78 (21,4%)	
RETÍCULO PERIFÉRICO				
Presencia (n= 38)	3 (7,9%)	12 (31,6%)	23 (60,5%)	<0.0001
Ausencia (n=372)	86 (23,1%)	286 (76,9%)	55 (14,8%)	
ESTRUCTURAS CRISTALINAS TÍPICAS				
Presencia (n= 86)	43 (50%)	30 (34,9%)	13 (15,1%)	0,317
Ausencia (n=324)	134 (41,4%)	125 (38,6%)	65 (20,1%)	
ESTRUCTURAS CRISTALINAS ATÍPICAS				
Presencia (n= 95)	9 (9,5%)	49 (51,6%)	37 (38,9%)	<0.0001
Ausencia (n=315)	168 (53,3%)	106 (33,7%)	40 (13%)	
GLÓBULOS				
Presencia (n= 188)	65 (34,6%)	91 (48,4%)	32 (17%)	<0.0001
Ausencia (n=222)	112 (50,5%)	64 (28,8%)	46 (20,7%)	
GLÓBULOS CENTRALES				
Presencia (n= 24)	9 (37,5%)	12 (50%)	3 (12,5%)	0,414
Ausencia (n= 386)	102 (26,4%)	284 (73,6%)	75 (19,4%)	
GLÓBULOS PERIFÉRICOS				
Presencia (n= 73)	28 (38,4%)	35 (47,9%)	10 (13,7%)	0,121
Ausencia (n=337)	149 (44,2%)	120 (35,6%)	68 (20,2%)	
PUNTOS				
Presencia (n=330)	142 (43%)	131 (39,7%)	57 (17,3%)	0,114
Ausencia (n=80)	35 (43,8%)	24 (30%)	21 (26,3%)	
ROSETAS				
Presencia (n= 29)	9 (31%)	17 (58,6%)	3 (10,3%)	0,053
Ausencia (n=381)	168 (44,1%)	138 (36,2%)	75 (19,7%)	

(Continuación Tabla 17)	ASPECTO CLÍNICO DE LAS LESIONES (n=410)(Continuación Tabla 17)			
	Superficial	Palpable	Nodular	p
MANCHAS DE PIGMENTO				
Presencia (n= 229)	87 (38%)	104 (45,4%)	38 (16,6%)	0,002
Ausencia (n=181)	90 (49,7%)	51 (28,2%)	40 (22,1%)	
HIPOPIGMENTACIÓN FOCAL				
Presencia (n= 219)	114 (52,1%)	85 (38,8%)	20 (9,1%)	<0.0001
Ausencia (n=191)	63 (33%)	70 (36,6%)	58 (30,4%)	
ESTRUCTURAS VASCULARES				
Presencia (n= 190)	57 (29,7%)	72 (37,5%)	63 (32,8%)	<0,0001
Ausencia (n=220)	120 (55%)	83 (38,1%)	15 (6,9%)	
TIPO DE ESTRUCTURA VASCULAR				
Vasos puntiformes (n= 33)	23 (69,7%)	10 (30,3%)	0 (0%)	<0.0001
Vasos en horquilla (n=8)	2 (25%)	4 (50%)	2 (25%)	
Vasos en sacacorchos (n= 20)	6 (30%)	9 (45%)	5 (25%)	
Vasos polimorfos (n= 121)	25 (20,7%)	47 (38,8%)	49 (40,5%)	
Vasos glomerulares (n= 4)	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)	
Vasos arboriformes (n= 6)	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)	
COMBINACION DE ESTRUCTURAS VASCULARES				
Si (n= 85)	23 (27,1%)	25 (29,4%)	37 (43,5%)	<0.0001
No (n=324)	154 (47,4%)	130 (40%)	41 (12,6%)	
TIPO DE REGRESIÓN				
Blanca (n= 48)	30 (62,5%)	13 (27,1%)	5 (10,4%)	<0.0001
Azul (n=64)	18 (28,1%)	34 (53,1%)	12 (18,8%)	
Mixta (=162)	73 (45,1%)	68 (42%)	21 (13%)	
Ausencia (n=136)	56 (41,2%)	40 (29,4%)	40 (29,4%)	
REGRESIÓN >50%				
Si (n= 93)	58 (62,4%)	30 (32,3%)	5 (5,4%)	<0.0001
No (n=317)	119 (37,5%)	125 (39,4%)	73 (23%)	
VELO AZUL-GRIS				
Si (n= 120)	10 (8,3%)	66 (55%)	44 (36,7%)	<0.0001
No (n=290)	167 (57,6%)	89 (30,7%)	34 (11,7%)	
ÁREAS AZULES				
Si (n= 283)	99 (35%)	122 (43,1%)	62 (21,9%)	<0.0001
No (n=127)	78 (61,4%)	33 (26%)	16 (12,6%)	
ÁREAS ROJO-LECHOSAS				
Si (n= 125)	24 (19,2%)	48 (38,4%)	53 (42,4%)	<0.0001
No (n=285)	153 (53,7%)	107 (37,5%)	25 (8,8%)	
ÁREAS POLIGONALES				
Si (n= 11)	0 (0%)	4 (36,4%)	7 (63,6%)	<0.0001
No (n=399)	177 (44,4%)	151 (37,8%)	71 (17,8%)	
PSEUDÓPODOS				
Si (n= 31)	12 (38,7%)	15 (48,4%)	4 (12,9%)	0,405
No (n=379)	165 (43,5%)	140 (36,9%)	74 (19,5%)	
PROYECCIONES RADIALES				
Si (n= 87)	27 (31%)	47 (54%)	13 (14,9%)	0,002
No (n=323)	150 (46,4%)	108 (33,4%)	65 (20,1%)	

ULCERACIÓN				
Si (n= 66)	2 (31%)	24 (36,4%)	40 (60,6%)	<0.0001
No (n=344)	175 (50,9%)	131 (82,3%)	38 (11%)	

La mayoría de las variables dermatoscópicas presentaron una relación estadísticamente significativa con el aspecto clínico de las lesiones ($p > 0,05$) definido como superficial, palpable y nodular: patrón dermatoscópico global, presencia de retículo, presencia de retículo invertido, presencia de retículo en $> 50\%$ de la lesión, presencia de retículo central, presencia de retículo periférico focal, presencia de estructuras cristalinas atípicas, presencia de glóbulos, presencia de manchas de pigmento, presencia de hipopigmentación focal, .presencia de estructuras vasculares y tipo de estructura vascular predominante en la lesión, combinación de estructuras vasculares, regresión en $> 50\%$ de la lesión, velo azul gris, áreas azules y rojo lechosas, áreas poligonales gruesas grises y proyecciones radiales. Las únicas variables dermatoscópicas que no mostraron asociación estadísticamente significativa fueron: la presencia de falso retículo invertido ($p = 0,237$), la presencia de estructuras cristalinas típicas ($p = 0,317$), la presencia de glóbulos centrales ($p = 0,414$), la presencia de glóbulos periféricos ($p = 0,121$), la presencia de puntos ($p = 0,114$), la presencia de rosetas ($p = 0,053$) y los pseudópodos ($p = 0,405$).

Dentro de los patrones globales, el patrón reticular se presentó el 72,9 % de las ocasiones en melanomas superficiales, el globular el 66,7 % de las ocasiones en melanomas palpables y el 55,6 % de los melanomas con patrón en estallido fueron palpables clínicamente ($p < 0,0001$). Los patrones multicomponente e inespecífico se distribuyeron más homogéneamente en los 3 grupos (superficial, palpable y nodular). En la figura 37 se representan estos datos de manera gráfica ($p < 0,0001$).

El retículo se presentó mayoritariamente en los melanomas superficiales y palpables, y sólo en el 13,5 % de los casos en los melanomas nodulares ($p < 0,0001$). El retículo invertido que se presentó sólo un 13,7 % de los casos en melanomas superficiales ($p < 0,0001$). La presencia de retículo en > 50 % de la lesión y la presencia de retículo central no aparecieron en melanomas nodulares (0 %), siendo más frecuente su aparición en los melanomas superficiales que en los palpables ($p < 0,0001$). El retículo periférico, por el contrario, apareció mayoritariamente en los melanomas nodulares (60,5 %) y en los palpables (31,6 %), siendo más infrecuente en los superficiales (7,9 %), ($p < 0,0001$).

Las estructuras cristalinas atípicas fueron muy infrecuentes en los melanomas superficiales (9,5 %), predominando su aparición en los melanomas palpables (52,6 %), ($p < 0,0001$).

La hipopigmentación focal predominó en los melanomas superficiales (52,1 %) y palpables (38,8 %), ($p < 0,0001$).

En cuanto a la vascularización, los vasos estaban presentes de manera homogénea en melanomas superficiales, palpables y nodulares, pero fue infrecuente que los melanomas nodulares no presentaran estructuras vasculares (sólo el 6,9 % de los casos de ausencia de vascularización), ($p < 0,0001$). Los vasos puntiformes aparecieron el 69,7 % de las ocasiones asociados a melanomas superficiales y los melanomas nodulares no expresaron este tipo de vaso (0 %), ($p < 0,0001$). Los vasos en horquilla, en sacacorchos, polimorfos y glomerulares aparecieron de manera más o menos homogénea en los 3 grupos. Sin embargo, los vasos arboriformes sólo se detectaron en melanomas nodulares (100 %), ($p < 0,0001$). En la figura 38 se presenta de manera gráfica la asociación entre el aspecto clínico de los melanomas y el tipo de estructura vascular presente. La ausencia de combinación de estructuras vasculares en una misma lesión sólo se detectó en el 12,6 % de melanomas nodulares.

La regresión blanca fue más vista en los melanomas superficiales (62,4 %), y regresión azul más frecuente en los melanomas palpables (53,1 %). La regresión > 50 % fue más frecuente en los melanomas superficiales (62,4 %), ($p < 0,0001$). Estos datos se plasman en la figura 39.

El velo y las áreas azules predominaron en los melanomas palpables (55 %) y (43,1 %), respectivamente ($p < 0,0001$). Las áreas rojo lechosas fueron más detectadas en melanomas gruesos palpables y nodulares (38,4 % y 42,2 % de los casos en los que apareció, respectivamente), ($p < 0,0001$).

No hubo ningún caso de presentación de áreas poligonales gruesas grises entre los melanomas superficiales, siendo el 63,3 % de las ocasiones detectadas estas estructuras en melanomas nodulares ($p < 0,0001$) (figura 40).

La ulceración se presentó en melanomas nodulares mayoritariamente (60,6 %), y en melanomas palpables (36,4 %), ($p < 0,0001$). (figura 41).

Figura 37. Relación entre el aspecto clínico de las lesiones y la presencia de patrón global dermatoscópico.

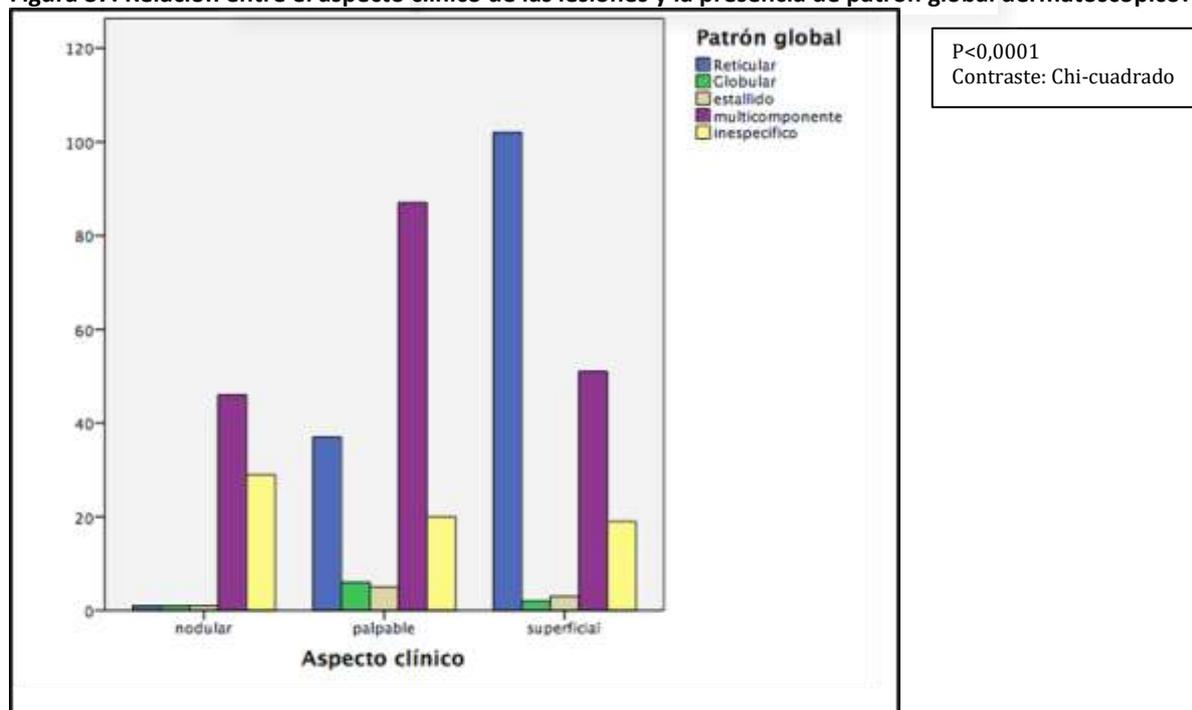


Figura 38. Relación entre el aspecto clínico de las lesiones y el tipo de estructura vascular presente.

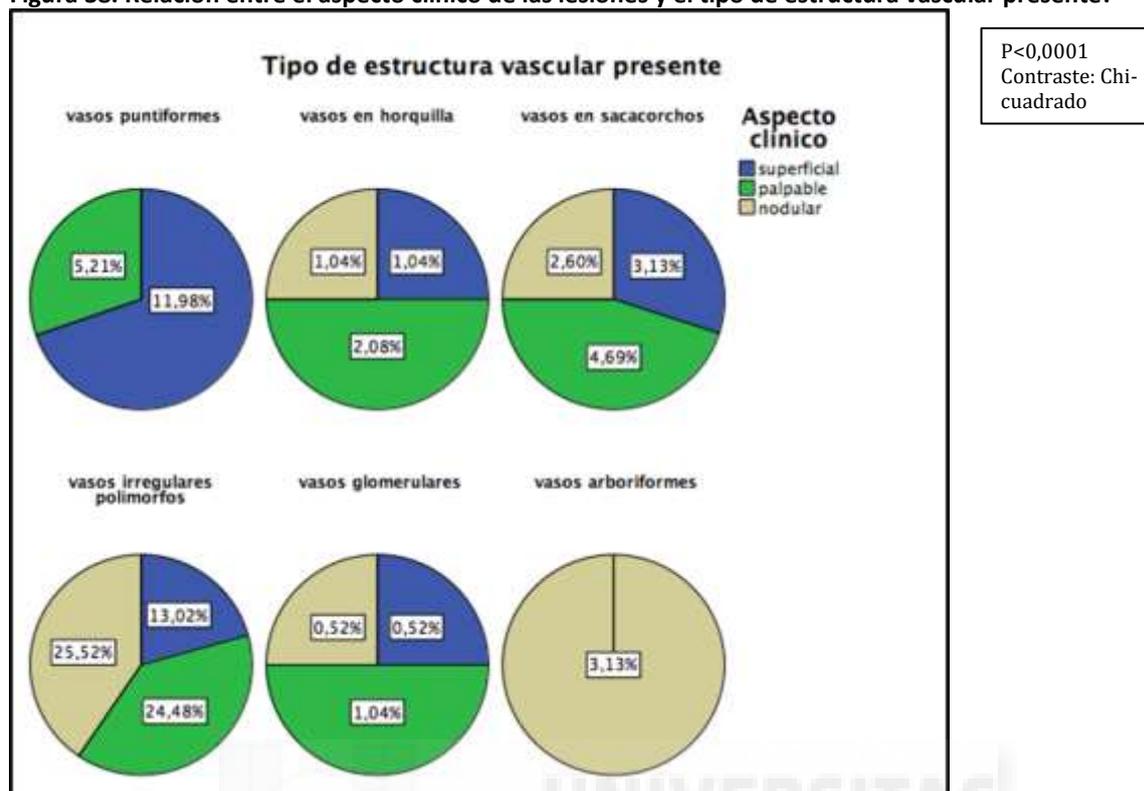


Figura 39. Relación entre el aspecto clínico de las lesiones y el tipo de regresión presente.

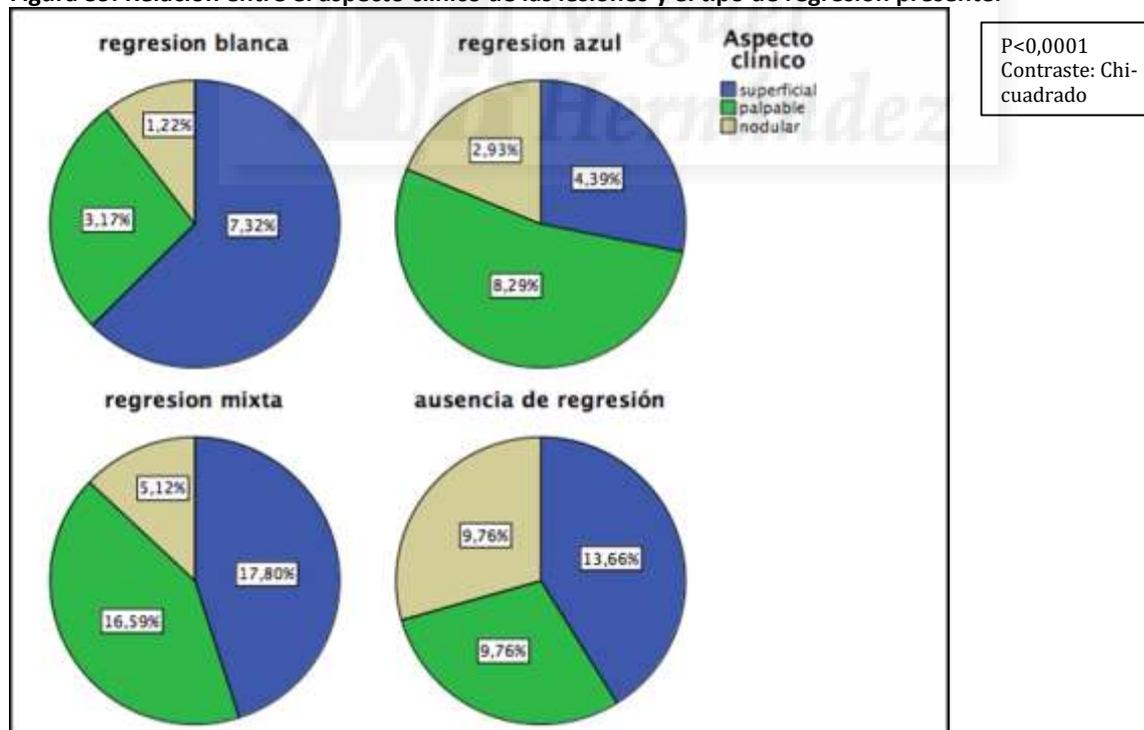


Figura 40. Relación entre el aspecto clínico de las lesiones y la presencia de áreas poligonales gruesas grises.

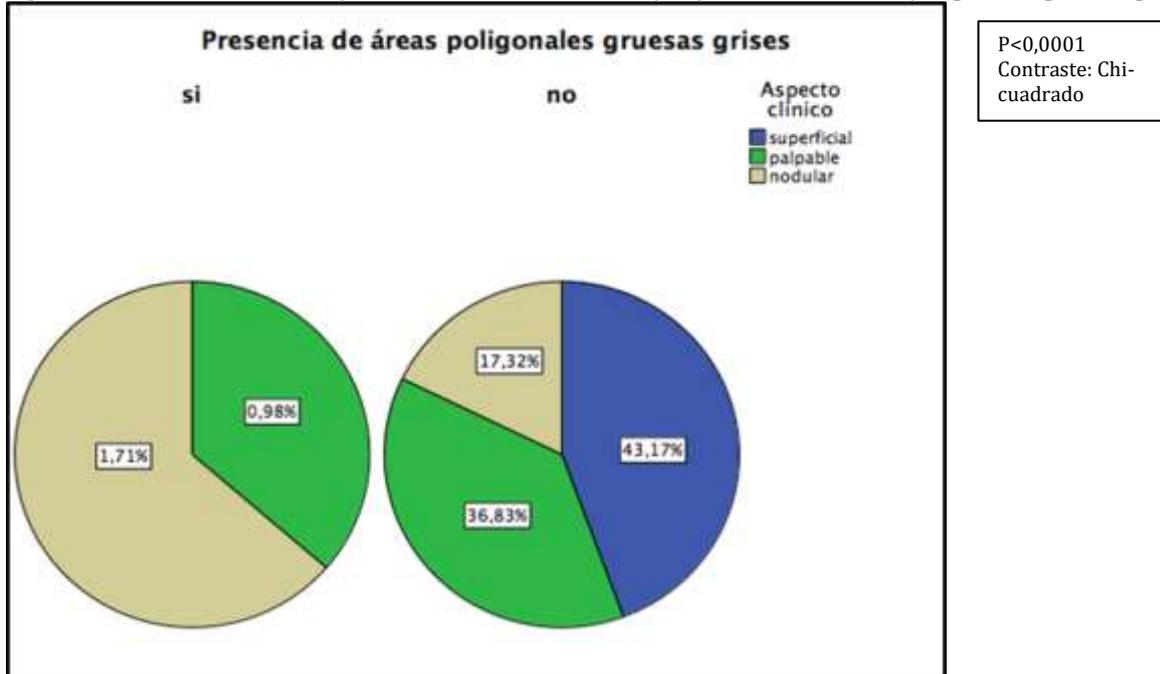
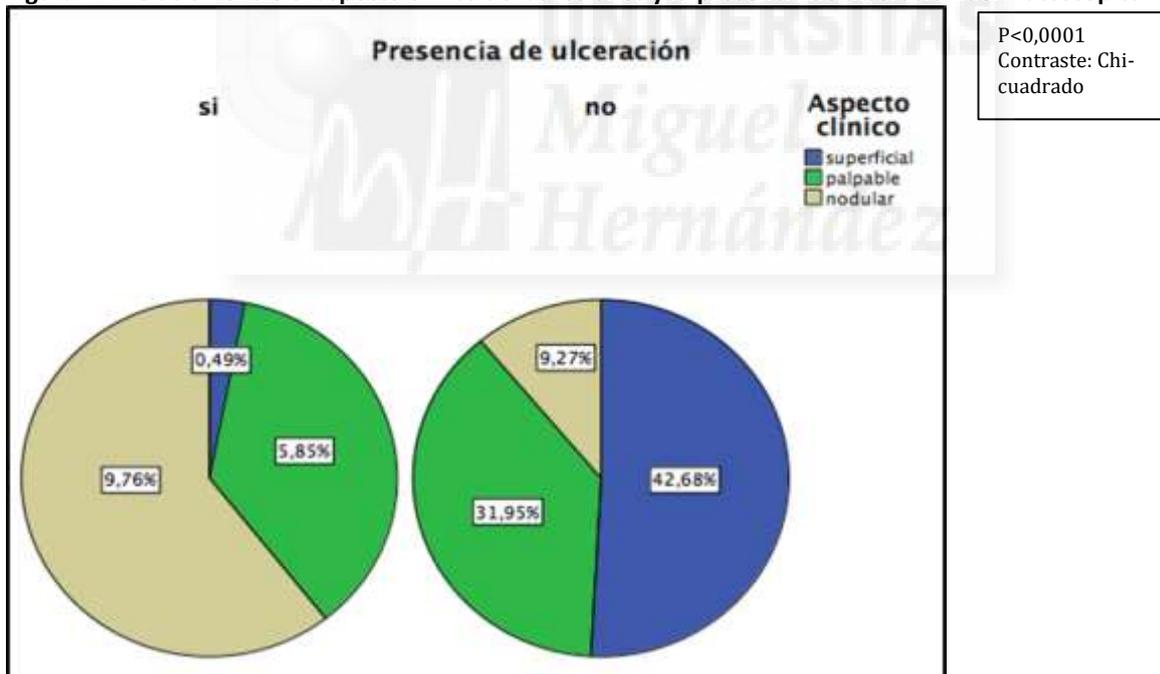


Figura 41. Relación entre el aspecto clínico de las lesiones y la presencia de ulceración dermatoscópica.



En la Tabla 18 se representa la relación entre el diámetro de las lesiones con cada una de las variables dermatoscópica

Tabla 18. Estudio de relación entre el diámetro de las lesiones con cada una de las variables dermatoscópicas

VARIABLE DERMATOSCÓPICA	DIÁMETRO (n=248)			p
	<6mm	6-15mm	>15mm	
PATRON DERMATOSCÓPICO GLOBAL				
Reticular (n=140)	19 (22,6%)	52 (61,9%)	13 (15,5%)	0,147
Globular (n=9)	1 (16,7%)	5 (83,3%)	0 (0%)	
Estallido (n=9)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0 (0%)	
Multicomponente (n=184)	17 (13,9%)	67 (54,9%)	38 (31,1%)	
Inespecífico (n= 68)	5 (15,2%)	22 (61,1%)	6 (18,2%)	
RETÍCULO				
Presencia (n=318)	37 (18,6%)	115 (57,8%)	47 (23,6%)	0,429
Ausencia (n=92)	6 (12,2%)	33 (67,3%)	10 (20,4%)	
RETICULO INVERTIDO				
Presencia (n=51)	4 (13,3%)	11 (36,7%)	15 (50%)	0,001
Ausencia (n=359)	39 (17,9%)	137 (62,8%)	42 (19,3%)	
FALSO RETÍCULO INVERTIDO				
Presencia (n= 20)	2 (12,5%)	10 (62,5%)	4 (25%)	0,868
Ausencia (n=390)	41 (17,7%)	138 (59,5%)	53 (22,8%)	
RETÍCULO >50%				
Presencia (n=86)	11 (16,9%)	42 (64,6%)	12 (18,5%)	0,562
Ausencia (n=324)	32 (17,5%)	106 (57,9%)	45 (24,6%)	
RETÍCULO CENTRAL				
Presencia (n= 45)	6 (18,8%)	21 (65,6%)	5 (15,6%)	0,570
Ausencia (n=365)	37 (17,1%)	127 (58,8%)	52 (24,1%)	
RETÍCULO PERIFÉRICO				
Presencia (n= 38)	4 (19%)	8 (38,1%)	9 (42,9%)	0,056
Ausencia (n=372)	39 (17,2%)	140 (61,7%)	48 (21,1%)	
ESTRUCTURAS CRISTALINAS TÍPICAS				
Presencia (n= 86)	10 (18,9%)	30 (56,6%)	13 (24,5%)	0,875
Ausencia (n=324)	33 (16,9%)	118 (60,5%)	44 (22,6%)	
ESTRUCTURAS CRISTALINAS ATÍPICAS				
Presencia (n= 95)	6 (12%)	28 (56%)	16 (32%)	0,184
Ausencia (n=315)	37 (18,7%)	120 (60,6%)	41 (20,7%)	
GLÓBULOS				
Presencia (n= 188)	17 (14,4%)	76 (64,4%)	25 (21,2%)	0,320
Ausencia (n=222)	26 (20%)	72 (55,4%)	32 (24,6%)	
GLÓBULOS CENTRALES				
Presencia (n= 24)	1 (5,9%)	13 (76,5%)	3 (17,6%)	0,291
Ausencia (n= 386)	42 (18,2%)	135 (58,4%)	54 (23,4%)	
GLÓBULOS PERIFÉRICOS				
Presencia (n= 73)	7 (16,7%)	29 (69%)	6 (14,3%)	0,298
Ausencia (n=337)	36 (17,5%)	119 (57,8%)	51 (24,8%)	
PUNTOS				
Presencia (n=330)	29 (15,4%)	114 (60,6%)	45 (23,9%)	0,356
Ausencia (n=80)	14 (23,3%)	34 (56,7%)	12 (20%)	
ROSETAS				
Presencia (n= 29)	1 (6,3%)	12 (75%)	3 (18,8%)	0,364
Ausencia (n=381)	42 (18,1%)	136 (58,6%)	54 (23,3%)	

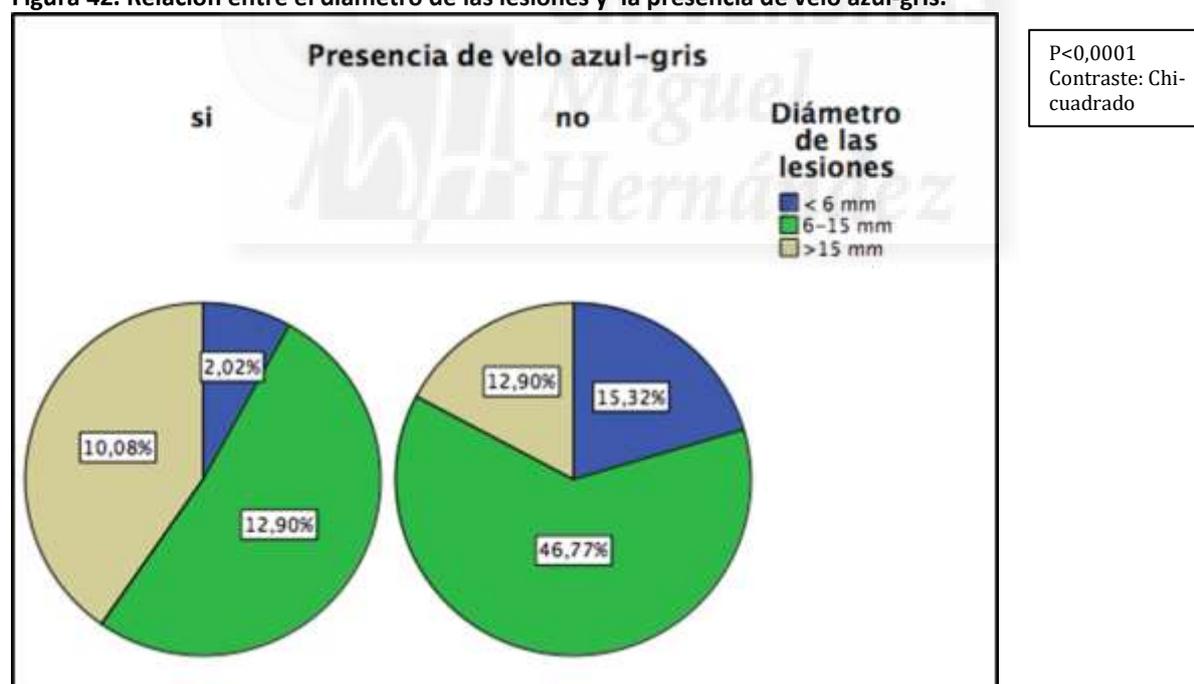
(Continuación Tabla 18)				
VARIABLE DERMATOSCÓPICA	DIÁMETRO (n=248)			p
	<6mm	6-15mm	>15mm	
MANCHAS DE PIGMENTO				
Presencia (n= 229)	21 (17,2%)	68 (55,7%)	33 (27%)	0,308
Ausencia (n=181)	22 (17,5%)	80 (63,5%)	24 (19%)	
HIPOPIGMENTACIÓN FOCAL				
Presencia (n= 219)	22 (16,8%)	78 (59,5%)	31 (23,7%)	0,949
Ausencia (n=191)	21 (17,9%)	70 (59,8%)	26 (21,7%)	
ESTRUCTURAS VASCULARES				
Presencia (n= 190)	22 (18,8%)	61 (52,1%)	34 (29,1%)	0,051
Ausencia (n=220)	21 (16%)	87 (66,4%)	23 (17,6%)	
TIPO DE ESTRUCTURA VASCULAR				
Vasos puntiformes (n= 33)	10 (37%)	12 (44,4%)	5 (18,5%)	0,091
Vasos en horquilla (n=8)	0 (0%)	3 (100%)	0 (0%)	
Vasos en sacacorchos (n= 20)	0 (0%)	6 (60%)	4 (40%)	
Vasos polimorfos (n= 121)	11 (15,5%)	37 (51,4%)	24 (33,3%)	
Vasos glomerulares (n= 4)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	
Vasos arboriformes (n= 6)	1 (25%)	3 (75%)	0 (0%)	
COMBINACION DE ESTRUCTURAS				
Si (n= 85)	5 (8,5%)	33 (55,9%)	21 (35,6%)	0,011
No (n=324)	38 (20,1%)	115 (60,8%)	36 (19%)	
TIPO DE REGRESIÓN				
Blanca (n= 48)	4 (13,8%)	15 (51,7%)	10 (34,5%)	0,191
Azul (n=64)	3 (7,7%)	23 (59%)	13 (33,3%)	
Mixta (=162)	16 (18,4%)	53 (60,9%)	18 (20,7%)	
Ausencia (n=136)	20 (21,5%)	57 (61,3%)	16 (17,2%)	
REGRESIÓN >50%				
Si (n= 93)	10 (17,2%)	32 (55,2%)	16 (27,6%)	0,620
No (n=317)	33 (17,4%)	116 (61,1%)	41 (21,6%)	
VELO AZUL-GRIS				
Si (n= 120)	5 (8,1%)	32 (51,6%)	25 (40,3%)	<0,0001
No (n=290)	38 (20,4%)	116 (62,4%)	32 (17,2%)	
ÁREAS AZULES				
Si (n= 283)	23 (13,8%)	104 (62,3%)	40 (24%)	0,103
No (n=127)	20 (24,7%)	44 (54,3%)	17 (21%)	
ÁREAS ROJO-LECHOSAS				
Si (n= 125)	11 (17,5%)	29 (46%)	23 (36,5%)	0,009
No (n=285)	32 (17,3%)	119 (64,3%)	34 (18,4%)	
ÁREAS POLIGONALES				
Si (n= 11)	1 (25%)	1 (25%)	2 (50%)	0,325
No (n=399)	42 (17,2%)	147 (60,2%)	55 (22,5%)	
PSEUDÓPODOS				
Si (n= 31)	3 (15,8%)	10 (52,6%)	6 (31,6%)	0,650
No (n=379)	40 (17,5%)	138 (60,3%)	51 (22,3%)	
PROYECCIONES RADIALES				
Si (n= 87)	8 (14,3%)	32 (57,1%)	16 (28,6%)	0,485
No (n=323)	35 (18,2%)	116 (60,4%)	41 (21,4%)	

ULCERACIÓN				
Si (n= 66)	3 (10,3%)	12 (41,4%)	14 (48,3%)	0,003
No (n=344)	40 (18,3%)	136 (62,1%)	43 (19,6%)	

El diámetro de las lesiones se asoció estadísticamente a las siguientes variables dermatoscópicas: retículo invertido ($p = 0,001$), combinación de estructuras vasculares ($p = 0,011$), velo azul-gris ($p < 0,0001$), áreas rojo-lechosas ($p = 0,009$), y presencia de ulceración dermatoscópica ($p = 0,003$). Todas estas variables predominaron cuando las lesiones eran de mayor tamaño (> 6 mm).

En la figura 42 se representa gráficamente la relación entre el diámetro de las lesiones y la presencia de velo azul-gris.

Figura 42. Relación entre el diámetro de las lesiones y la presencia de velo azul-gris.



En la Tabla 19 se representa la relación entre la presencia de 4 colores o más en la imagen clínica y la presencia de cada una de las variables dermatoscópica

Tabla 19. Estudio de relación entre la presencia de 4 colores o más en la imagen clínica con cada una de las variables dermatoscópicas.

VARIABLE DERMATOSCÓPICA	4 COLORES O MÁS EN LA IMÁGEN CLINICA		p
	Presencia	Ausencia	
PATRONES DERMATOSCÓPICO GLOBAL			
Reticular (n=140)	8 (5,7%)	132 (94,3%)	<0.0001
Globular (n=9)	1 (11,1%)	8 (88,9%)	
Estallido (n=9)	0 (0%)	9 (100%)	
Multicomponente (n=184)	70 (38%)	114 (62%)	
Inespecifico (n= 68)	27 (39,7%)	41 (60,3%)	
RETÍCULO			
Presencia (n=318)	70 (22%)	248 (78%)	0.001
Ausencia (n=92)	36 (39,1%)	56 (60,9%)	
RETICULO INVERTIDO			
Presencia (n=51)	20 (39,2%)	31 (60,8%)	0.020
Ausencia (n=359)	86 (24%)	273 (76%)	
FALSO RETÍCULO INVERTIDO			
Presencia (n= 20)	6 (30%)	14 (70%)	0.664
Ausencia (n=390)	100 (25,6%)	223 (74,4%)	
RETÍCULO >50%			
Presencia (n=86)	5 (5,8%)	81 (94,2%)	<0,0001
Ausencia (n=324)	101 (31,2%)	259 (68,8%)	
RETÍCULO CENTRAL			
Presencia (n= 45)	5 (0%)	45 (100%)	<0.0001
Ausencia (n=365)	106 (29%)	259 (71%)	
RETÍCULO PERIFÉRICO			
Presencia (n= 38)	20 (52,6%)	18 (47,4%)	<0,0001
Ausencia (n=372)	86 (23,1%)	286 (76,9%)	
ESTRUCTURAS CRISTALINAS TÍPICAS			
Presencia (n= 86)	27 (31,4%)	59 (68,6%)	0,187
Ausencia (n=324)	79 (24,4%)	245 (75,6%)	
ESTRUCTURAS CRISTALINAS ATÍPICAS			
Presencia (n= 95)	55 (57,9%)	40 (42,1%)	<0,0001
Ausencia (n=315)	51 (16,2%)	264 (83,8%)	
GLÓBULOS			
Presencia (n= 188)	88 (26,1%)	100 (73,9%)	0,929
Ausencia (n=222)	119 (25,7%)	103 (74,3%)	
GLÓBULOS CENTRALES			
Presencia (n= 24)	4 (16,7%)	20 (83,3%)	0,289
Ausencia (n= 386)	102 (26,4%)	284 (73,6%)	
GLÓBULOS PERIFÉRICOS			
Presencia (n= 73)	18 (24,7%)	88 (75,3%)	0,797
Ausencia (n=337)	55 (26,1%)	249 (73,9%)	
PUNTOS			
Presencia (n=330)	88 (26,7%)	242 (73,3%)	0,445
Ausencia (n=80)	18 (22,5%)	62 (77,5%)	
ROSETAS			
Presencia (n= 29)	12 (41,4%)	17 (58,6%)	0,048
Ausencia (n=381)	94 (24,7%)	287 (75,3%)	

(Continuación Tabla 19)			
VARIABLE DERMATOSCÓPICA	4 COLORES O MÁS EN LA IMÁGEN CLINICA (N=410)		
	Presencia	Ausencia	p
MANCHAS DE PIGMENTO			
Presencia (n= 229)	65 (28,4%)	164 (71,6%)	0,188
Ausencia (n=181)	41 (22,7%)	140 (77,3%)	
HIPOPIGMENTACIÓN FOCAL			
Presencia (n= 219)	68 (31,1%)	151 (68,9%)	0,010
Ausencia (n=191)	38 (19,9%)	153 (80,1%)	
ESTRUCTURAS VASCULARES			
Presencia (n= 190)	86 (44,8%)	106 (55,2%)	<0,0001
Ausencia (n=220)	20 (9,2%)	198 (90,8%)	
TIPO DE ESTRUCTURA VASCULAR			
Vasos puntiformes (n= 33)	2 (6,1%)	31 (93,9%)	<0,0001
Vasos en horquilla (n=8)	5 (62,5%)	3 (37,5%)	
Vasos en sacacorchos (n= 20)	9 (45%)	11 (55%)	
Vasos polimorfos (n= 121)	64 (52,9%)	57 (47,1%)	
Vasos glomerulares (n= 4)	3 (75%)	1 (25%)	
Vasos arboriformes (n= 6)	3 (50%)	3 (50%)	
COMBINACION DE ESTRUCTURAS			
Si (n= 85)	17 (55,3%)	38 (44,7%)	<0,0001
No (n=324)	59 (18,2%)	266 (81,8%)	
TIPO DE REGRESIÓN			
Blanca (n= 48)	7 (14,6%)	41 (85,4%)	0,009
Azul (n=64)	14 (21,9%)	50 (78,1%)	
Mixta (=162)	56 (34,6%)	106 (65,4%)	
Ausencia (n=136)	29 (21,3%)	107 (78,7%)	
REGRESIÓN >50%			
Si (n= 93)	30 (32,3%)	63 (67,7%)	0,109
No (n=317)	76 (24%)	241 (76%)	
VELO AZUL-GRIS			
Si (n= 120)	56 (46,7%)	64 (53,3%)	<0,0001
No (n=290)	50 (17,2%)	240 (82,8%)	
ÁREAS AZULES			
Si (n= 283)	95 (33,6%)	188 (66,4%)	<0,0001
No (n=127)	11 (8,7%)	116 (91,3 %)	
ÁREAS ROJO-LECHOSAS			
Si (n= 125)	74 (59,2%)	51 (40,8%)	<0,0001
No (n=285)	(69,1%)	142 (70%)	
ÁREAS POLIGONALES			
Si (n= 11)	8 (25,8%)	23 (74,2%)	0,004
No (n=399)	98 (98,1%)	281 (74,1%)	
PSEUDÓPODOS			
Si (n= 31)	22 (10,6%)	9 (4,4%)	0,995
No (n=379)	185 (89,4%)	194 (95,6%)	
PROYECCIONES RADIALES			
Si (n= 87)	27 (31%)	60 (69%)	0,214
No (n=323)	79 (24,5%)	244 (75,5%)	

ULCERACIÓN			
Si (n= 66)	45 (68,2%)	21 (31,8%)	<0,0001
No (n=344)	61 (17,7%)	283 (82,3%)	

Encontramos una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de cuatro colores o más en la imagen clínica y las siguientes variables dermatoscópicas: presencia de patrón dermatoscópico global ($p < 0,0001$), presencia de retículo ($p = 0,001$), presencia de retículo invertido ($p = 0,020$), presencia de retículo $> 50\%$ de la lesión ($p > 0,0001$), presencia de retículo central ($p < 0,0001$), presencia de retículo periférico ($p < 0,0001$), presencia de estructuras cristalinas atípicas ($p < 0,0001$), presencia de hipopigmentación focal ($p = 0,010$), presencia de estructuras vasculares ($p < 0,0001$), tipo de estructura vascular presente ($p < 0,0001$), combinación de estructuras vasculares ($p < 0,0001$), tipo de regresión ($p = 0,009$), presencia de velo azul-gris ($p < 0,0001$), presencia de áreas azules ($p < 0,0001$), presencia de áreas rojo-lechosas ($p < 0,0001$), presencia de áreas poligonales grises ($p = 0,004$) y presencia de ulceración ($p < 0,0001$).

La patrones multicomponente e inespecífico fueron los que se asociaron más frecuentemente a la presencia de 4 colores o más en la imagen clínica, y el patrón que menos se vio asociado esta variable fue el patrón reticular (en el 94,3 % de los casos de patrón reticular no se vieron cuatro colores o más en la imagen clínica), ($p < 0,0001$).. En la figura 43 se representan estos datos.

El retículo central y la presencia de retículo en $> 50\%$ de la lesión no se asociaron en la mayoría de las ocasiones a la presencia de 4 colores o más en la imagen clínica ($> 90\%$ de los casos con ambas variables), ($p < 0,0001$) (figuras 44 y 45). Sin embargo, más de la mitad de los casos (52,6 %) con retículo periférico focal exhibían 4 colores o más en la imagen clínica ($p < 0,0001$).

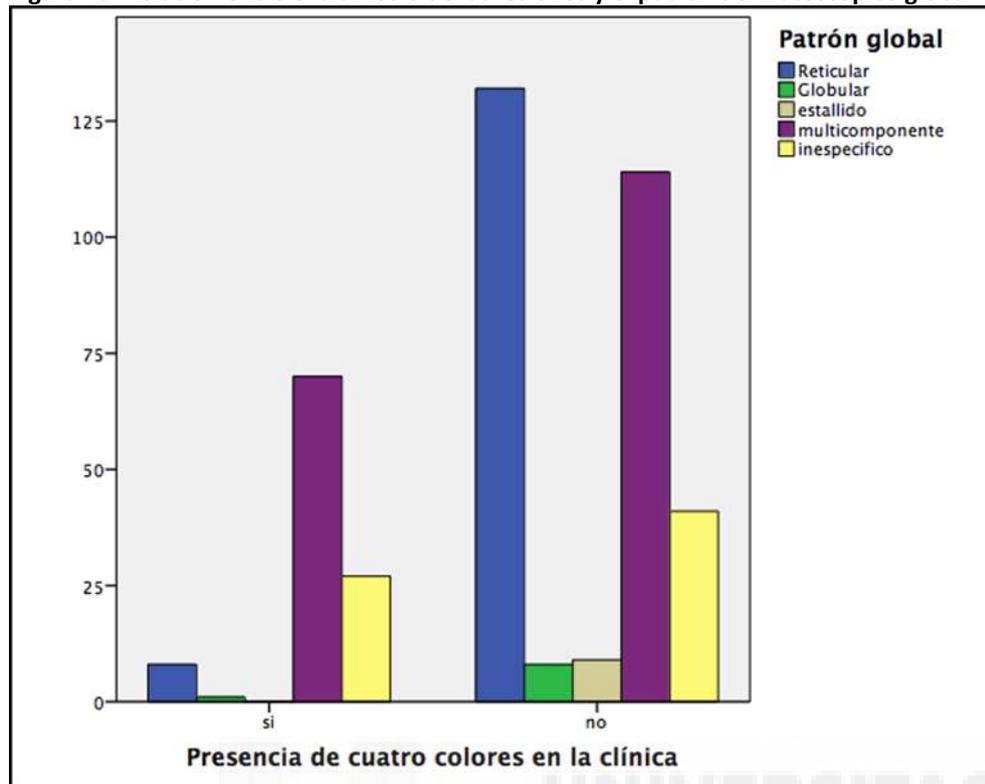
La ausencia de estructuras cristalinas atípicas coincidió en la mayoría de casos (83,8 %), con la ausencia de expresión de 4 colores o más en la imagen clínica. Este dato se representa en la figura 46.

La ausencia de estructuras vasculares se asoció el 90,8 % de los casos con la ausencia de 4 colores en la imagen clínica ($p < 0,0001$). La presencia de vasos puntiformes no se presentaba en la gran mayoría de las ocasiones (93,9 %) cuando se encontraban 4 colores o más en la imagen clínica ($p < 0,0001$). El resto de estructuras vasculares se distribuyó homogéneamente en los melanomas con más y menos de 4 colores ($p < 0,0001$). La ausencia de combinación de estructuras vasculares se encontró en los melanomas con menos de 4 colores (90,8 % de los casos), ($p < 0,0001$). En la figura 47 se representan estos datos de manera gráfica.

La ausencia de velo, áreas azules y áreas rojo lechosas fue más frecuente en los melanomas de menos de 4 colores (82,8 %, 91,3 % y 70 % de los casos de ausencia de estas estructuras, respectivamente), ($p < 0,0001$).

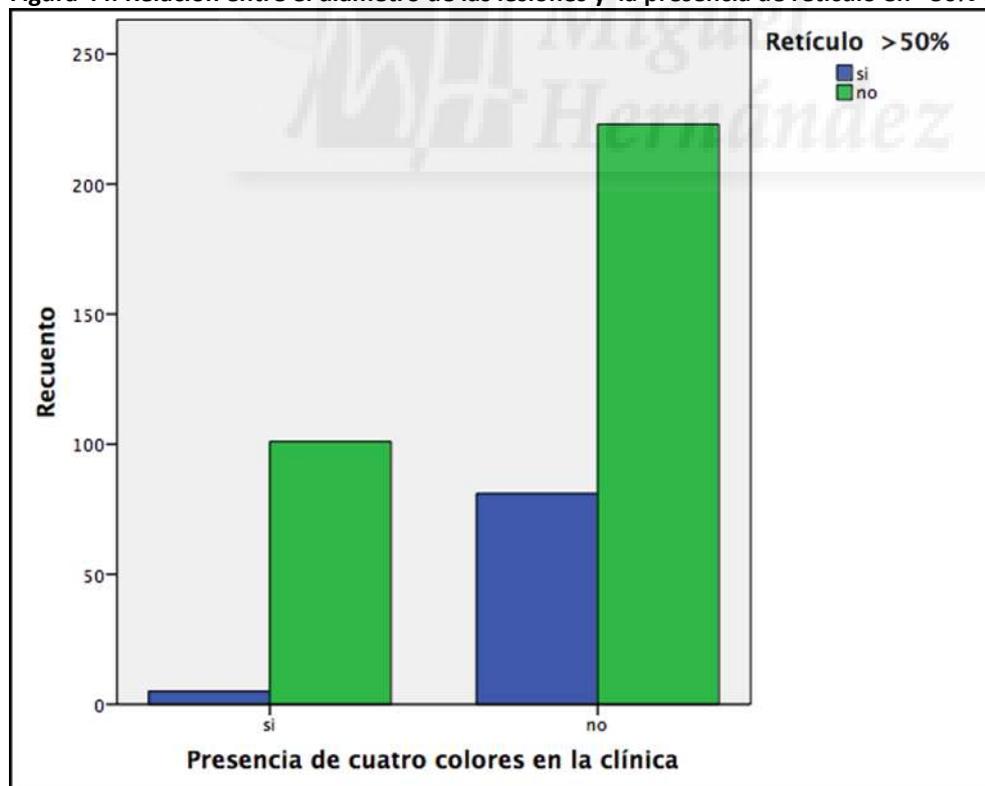
La falta de ulceración dermatoscópica se asoció a melanomas de menos de 4 colores en el 82,3 % de las ocasiones, ($p < 0,0001$).

Figura 43. Relación entre el diámetro de las lesiones y el patrón dermatoscópico global.



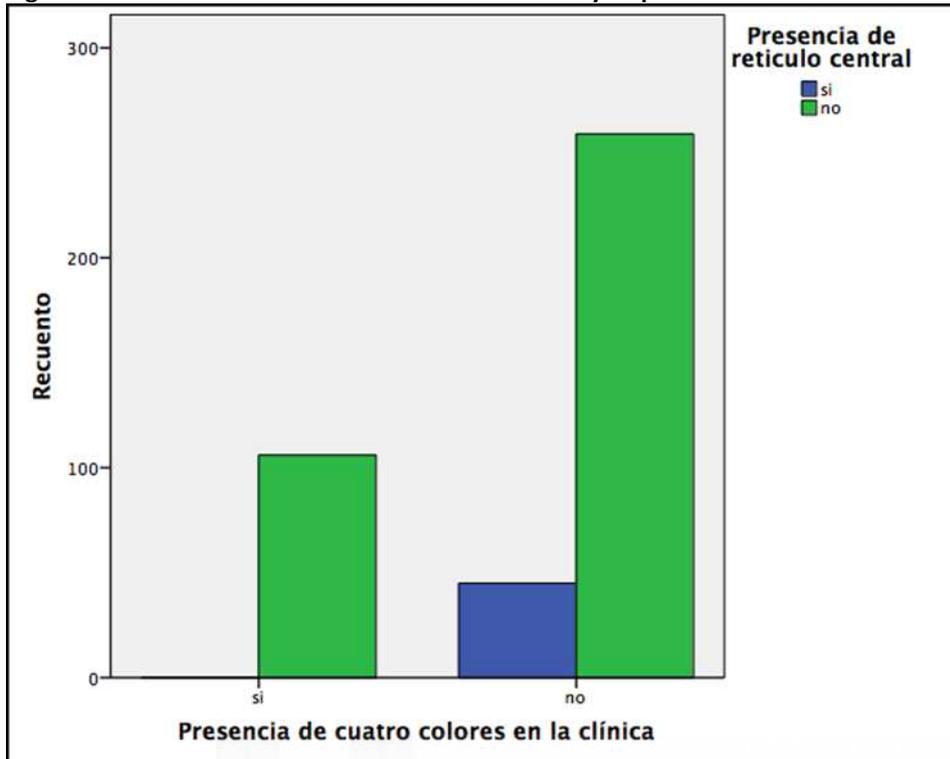
P<0,0001
 Contraste: Chi-cuadrado

Figura 44. Relación entre el diámetro de las lesiones y la presencia de retículo en >50% de la lesión.



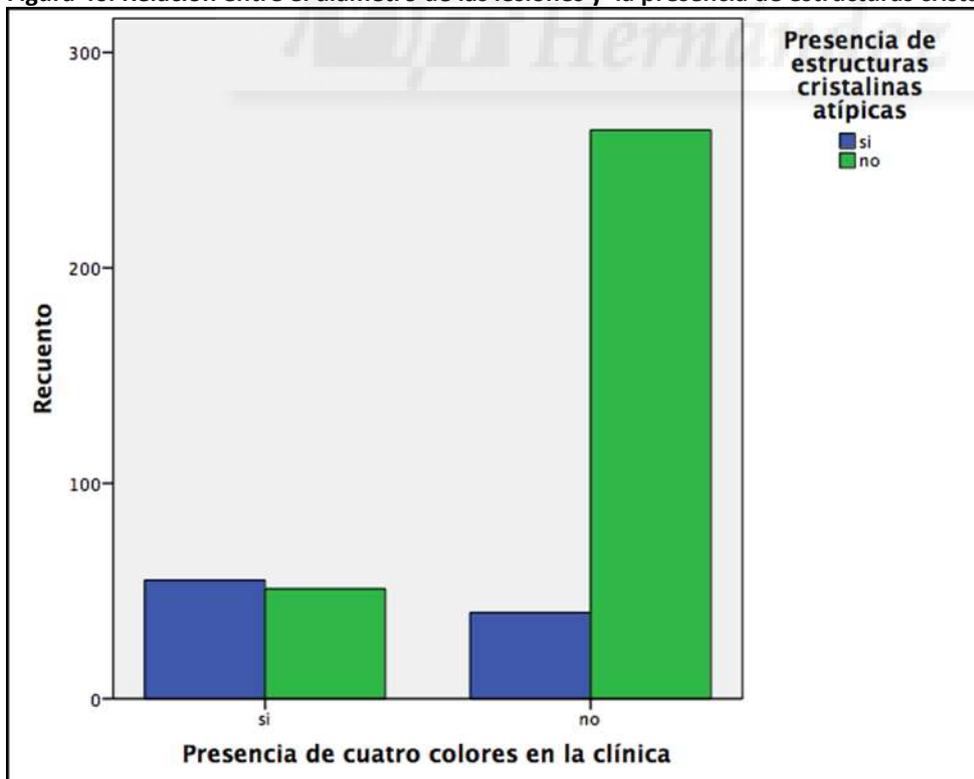
P<0,0001
 Contraste: Chi-cuadrado

Figura 45. Relación entre el diámetro de las lesiones y la presencia de retículo central.



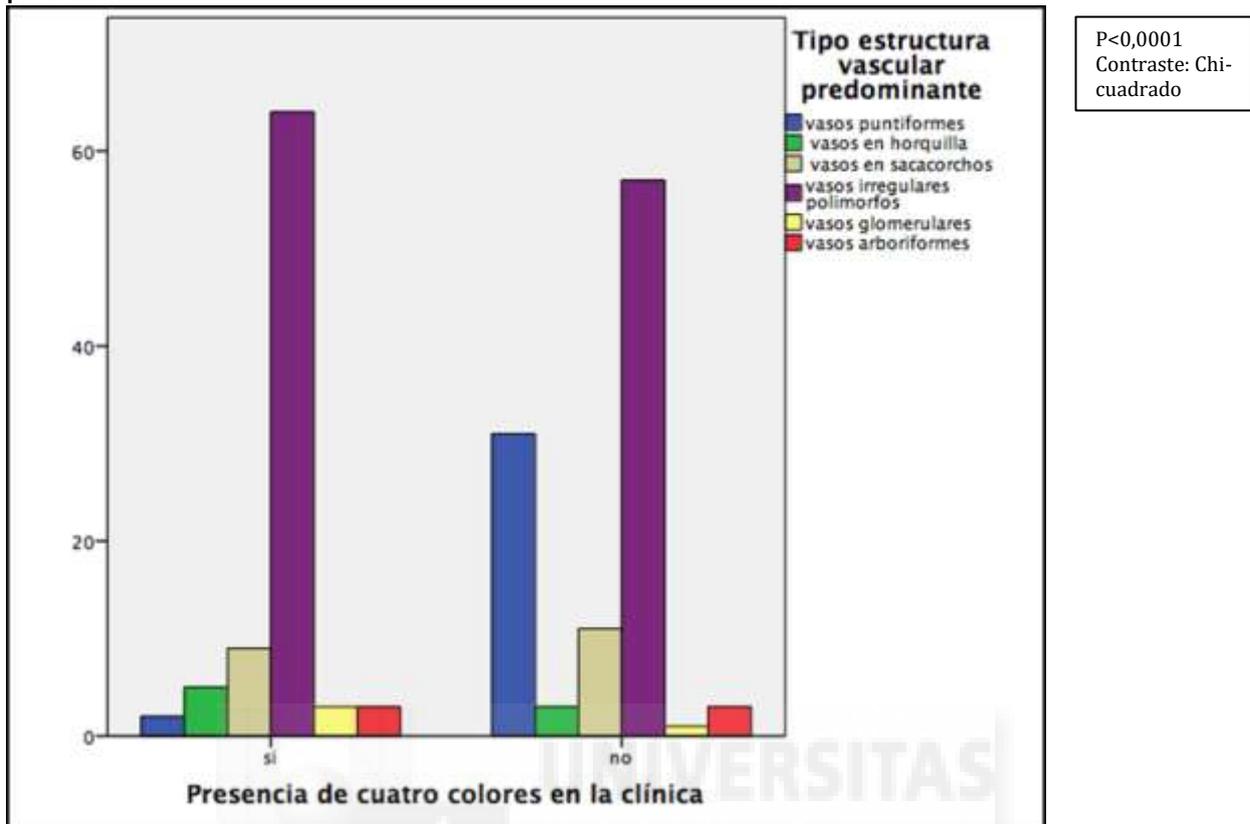
P<0,0001
Contraste: Chi-
cuadrado

Figura 46. Relación entre el diámetro de las lesiones y la presencia de estructuras cristalinas atípicas .



P<0,0001
Contraste: Chi-
cuadrado

Figura 47. Relación entre el diámetro de las lesiones y la presencia el tipo de estructura vascular predominante.



En la tabla 20 se representa la relación entre la presencia de regresión en la imagen clínica y cada una de las variables dermatoscópicas.

Tabla 20. Estudio de relación entre la presencia de regresión en la imagen clínica con cada una de las variables dermatoscópicas

VARIABLE DERMATOSCÓPICA	REGRESIÓN CLÍNICA (n=410)		
	Presencia	Ausencia	p
PATRONES DERMATOSCÓPICO GLOBAL			
Reticular (n=140)	65 (46,4%)	75 (53,6%)	0.412
Globular (n=9)	6 (66,7%)	3 (33,3%)	
Estallido (n=9)	2 (22,2%)	7 (77,8%)	
Multicomponente (n=184)	91 (49,5%)	93 (50,5%)	
Inespecífico (n= 68)	33 (48,5%)	35 (51,5%)	
RETÍCULO			
Presencia (n=318)	153 (48,1%)	165 (51,9%)	0.961
Ausencia (n=92)	44 (47,8%)	48 (52,2%)	
RETICULO INVERTIDO			
Presencia (n=51)	22 (43,1%)	29 (56,9%)	0.453
Ausencia (n=359)	175 (48,7%)	184 (51,3%)	
FALSO RETÍCULO INVERTIDO			
Presencia (n= 20)	18 (90%)	2 (10%)	<.0,0001
Ausencia (n=390)	179 (45,9%)	211 (54,1%)	
RETÍCULO >50%			
Presencia (n=86)	26 (30,2%)	60 (69,8%)	<0,0001
Ausencia (n=324)	171 (52,8%)	153 (47,2%)	
RETÍCULO CENTRAL			
Presencia (n= 45)	8 (17,8%)	37 (82,2%)	<0.0001
Ausencia (n=365)	189 (51,8%)	176 (48,2%)	
RETÍCULO PERIFÉRICO			
Presencia (n= 38)	15 (39,5%)	23 (60,5%)	<0,267
Ausencia (n=372)	182 (48,9%)	190 (51,1%)	
ESTRUCTURAS CRISTALINAS TÍPICAS			
Presencia (n= 86)	59 (68,6%)	27 (31,4%)	<0,0001
Ausencia (n=324)	138 (42,6%)	186 (57,4%)	
ESTRUCTURAS CRISTALINAS ATÍPICAS			
Presencia (n= 95)	45 (47,4%)	50 (52,6%)	0,880
Ausencia (n=315)	152 (48,3%)	163 (51,7%)	
GLÓBULOS			
Presencia (n= 188)	87 (46,3%)	101 (53,7%)	0,509
Ausencia (n=222)	110 (49,5%)	112 (50,5%)	
GLÓBULOCENTRALES			
Presencia (n= 24)	12 (50%)	12 (50%)	0,844
Ausencia (n= 386)	185 (47,9%)	201 (52,1%)	
GLÓBULOS PERIFÉRICOS			
Presencia (n= 73)	34 (46,6%)	39 (53,4%)	0,781
Ausencia (n=337)	163 (48,4%)	174 (51,6%)	
PUNTOS			
Presencia (n=330)	163 (49,4%)	167 (50,6%)	0,445
Ausencia (n=80)	34(42,5%)	46 (57,5%)	

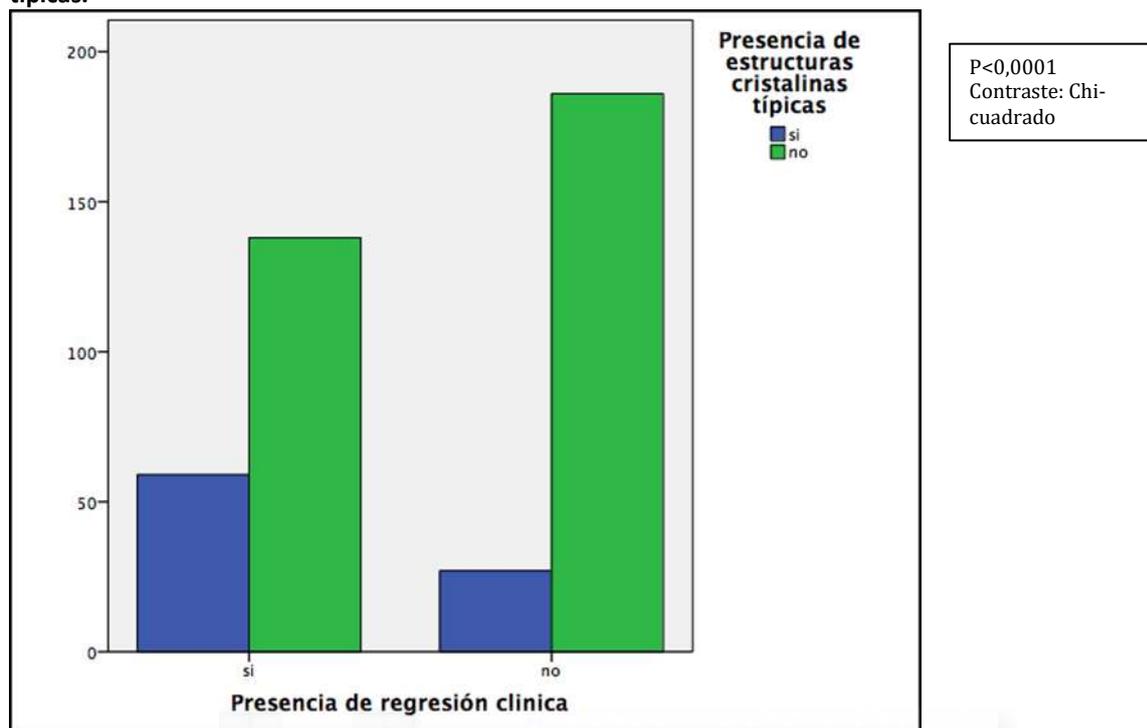
(Continuación Tabla 20)		REGRESIÓN CLINICA (n=410)		
VARIABLE DERMATOSCÓPICA	Presencia	Ausencia		p
ROSETAS				
Presencia (n= 29)	17 (58,6%)	12 (41,4%)		0,231
Ausencia (n=381)	180 (47,2%)	201 (52,8%)		
MANCHAS DE PIGMENTO				
Presencia (n= 229)	119 (52%)	110 (48%)		0,074
Ausencia (n=181)	78 (43,1%)	103 (56,9%)		
HIPOPIGMENTACIÓN FOCAL				
Presencia (n= 219)	169 (77,2%)	50 (22,8%)		<0,0001
Ausencia (n=191)	28 (14,7%)	163 (85,3%)		
ESTRUCTURAS VASCULARES				
Presencia (n= 190)	104 (54,2%)	88 (45,8%)		<0,020
Ausencia (n=220)	93 (42,7%)	125 (57,3%)		
TIPO DE ESTRUCTURA VASCULAR				
Vasos puntiformes (n= 33)	18 (54,5%)	15 (45,5%)		<0,589
Vasos en horquilla (n=8))	5 (62,5%)	3 (37,5%)		
Vasos en sacacorchos (n= 20)	11 (55%)	9 (45%)		
Vasos polimorfos (n= 121)	67 (55,4%)	54 (44,6%)		
Vasos glomerulares (n= 4)	2 (50%)	2 (50%)		
Vasos arboriformes (n= 6)	1 (16,7%)	5 (83,3%)		
COMBINACION DE ESTRUCTURAS VASCULARES				
Si (n= 85)	43 (50,6%)	42 (49,4%)		0,599
No (n=324)	154 (47,4%)	171 (52,6%)		
TIPO DE REGRESIÓN				
Blanca (n= 48)	44 (91,7%)	4 (8,3%)		<0,0001
Azul (n=64)	23 (35,9%)	41 (64,1%)		
Mixta (=162)	120 (74,1%)	42 (25,9%)		
Ausencia (n=136)	10 (7,4%)	126 (92,6%)		
REGRESIÓN >50%				
Si (n= 93)	87 (93,5%)	6 (6,5%)		<0,0001
No (n=317)	110 (34,7%)	207 (65,3%)		
VELO AZUL-GRIS				
Si (n= 120)	48 (40%)	72 (60%)		0,036
No (n=290)	149 (51,4%)	141 (48,6%)		
ÁREAS AZULES				
Si (n= 283)	155 (54,8%)	128 (45,2%)		<0,0001
No (n=127)	42 (33,1%)	85 (66,9%)		
ÁREAS ROJO-LECHOSAS				
Si (n= 125)	60 (48%)	65 (52%)		0,990
No (n=285)	137 (48,1%)	148 (51,9%)		
ÁREAS POLIGONALES				
Si (n= 11)	3 (27,3%)	8 (72,7%)		0,162
No (n=399)	194 (48,6%)	205 (51,4%)		

(Continuación Tabla 20)		REGRESIÓN CLÍNICA (n=410)		
VARIABLE DERMATOSCÓPICA		Presencia	Ausencia	p
PSEUDÓPODOS				
Si (n= 31		14 (42,5%)	17 (54,8%)	0,738
No (n=379)		183 (48,3%)	196 (51,7%)	
PROYECCIONES RADIALES				
Si (n= 87)		47 (54%)	40 (46%)	0,209
No (n=323)		150 (46,4%)	173 (53,6%)	
ULCERACIÓN				
Si (n= 66)		28 (42,4%)	38 (57,6%)	0,318
No (n=344)		169 (49,1%)	175 (50,9%)	

La presencia de regresión en la imagen clínica se asoció de manera estadísticamente significativa a las siguientes variables dermatoscópicas: presencia de falso retículo invertido ($p < 0,0001$), presencia de retículo $>50\%$ de la lesión ($p < 0,0001$), presencia de retículo central ($p < 0,0001$), presencia estructuras cristalinas típicas ($p < 0,0001$), presencia de hipopigmentación focal ($p < 0,0001$), presencia de estructuras vasculares ($p = 0,020$), tipo de regresión ($p < 0,0001$), presencia de regresión $> 50\%$ ($p < 0,0001$), presencia de velo azul-gris ($p = 0,036$) y presencia de áreas azules ($p < 0,0001$).

En la figura 48 se representa la asociación entre estructuras cristalinas típicas y la presencia de regresión en la imagen clínica

Figura 48. Relación entre la presencia de regresión en la imagen clínica y la presencia de estructuras cristalinas típicas.



En la Tabla 21 se representa la asociación entre los diferentes tipos histológicos de melanoma y cada una de las variables dermatoscópicas.

Tabla 21. Estudio de relación entre la presencia entre el tipo histológico de melanoma con cada una de las variables dermatoscópicas.

VARIABLE DERMATOSCÓPICA	TIPO HISTOLÓGICO (n=410)				p
	MES	LM	NODULAR	DESMOPLÁSICO	
PATRONES DERMATOSCÓPICO GLOBAL					
Reticular (n=140)	126 (90%)	12 (8,6%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)	<0,0001
Globular (n=9)	8 (88,9%)	0 (0%)	1 (11,1%)	0 (0%)	
Estallido (n=9)	9 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Multicomponente (n=184)	163 (88,6%)	7 (3,8%)	12 (6,5%)	2 (1,1%)	
Inespecífico (n= 68)	46 (67,6%)	3 (4,4%)	19 (27,9%)	0 (0%)	
RETÍCULO					
Presencia (n=318)	286 (79,9%)	20 (6,3%)	10 (3,1%)	2 (0,6%)	<0,0001
Ausencia (n=92)	66 (71,7%)	2 (2,2%)	23 (25%)	1 (1,1%)	
RETICULO INVERTIDO					
Presencia (n=51)	47 (92,2%)	1 (2%)	3(5,9%)	0(0%)	0,514
Ausencia (n=359)	305 (85%)	21 (5,8%)	30 (8,4%)	3 (0,8%)	
FALSO RETÍCULO INVERTIDO					
Presencia (n= 20)	20 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,325
Ausencia (n=390)	332 (85,1%)	22 (5,6%)	33 (8,5%)	3 (0,8%)	
RETÍCULO >50%					
Presencia (n=86)	12 (11,1%)	49 (45,4%)	13 (12%)	28 (25,9%)	0,028
Ausencia (n=324)	3 (8,3%)	15 (41,7%)	2 (5,6%)	15 (41,7%)	
RETÍCULO CENTRAL					
Presencia (n= 45)	40 (88,9%)	4 (8,9%)	1 (2%)	0 (0%)	0,293
Ausencia (n=365)	312 (83,5%)	18 (4,9%)	32 (8,8%)	3 (0,8%)	
RETÍCULO PERIFÉRICO					
Presencia (n= 38)	27 (71,7%)	3 (7,9%)	8 (21,1%)	0 (0%)	0,014
Ausencia (n=372)	325 (87,4%)	19 (5,1%)	25 (6,7%)	3 (0,8%)	
ESTRUCTURAS CRISTALINAS TÍPICAS					
Presencia (n= 86)	77 (89,5%)	4 (4,7%)	4 (4,7%)	1 (1,2%)	0,549
Ausencia (n=324)	275 (84,9%)	18 (5,6%)	29 (9%)	2 (0,6%)	
ESTRUCTURAS CRISTALINAS ATÍPICAS					
Presencia (n= 95)	78 (82,1%)	3(3,2%)	13(13,7%)	1 (1,1%)	0,095
Ausencia (n=315)	274 (87%)	19 (6%)	20 (6,3%)	2 (0,6%)	
GLÓBULOS					
Presencia (n= 188)	173 (92%)	6 (3,2%)	7 (3,7%)	2 (1,1%)	0,004
Ausencia (n=222)	179 (80,6%)	16 (7,2%)	26 (11,7%)	1 (0,5%)	

VARIABLE DERMATOSCÓPICA	TIPO HISTOLÓGICO (n=410) (Continuación Tabla 21)				p
	MES	LM	NODULAR	DESMOPLÁSICO	
GLÓBULOSCENTRALES					
Presencia (n= 24)	22 (91,7%)	0 (0%)	1(4,2%)	1(4,2%)	0,109
Ausencia (n= 386)	330 (85,5%)	22 (5,7%)	32 (8,3%)	2 (0,5%)	
GLÓBULOS PERIFÉRICOS					
Presencia (n= 73)	69 (94,5%)	1 (1,4%)	3 (4,1%)	0 (0%)	0,123
Ausencia (n=337)	283 (84%)	21 (6,2%)	30 (8,9%)	3 (0,9%)	
PUNTOS					
Presencia (n=330)	289 (87,6%)	18 (5,5%)	22 (6,7%)	1 (0,3%)	0,031
Ausencia (n=80)	63 (78,8%)	4 (5%)	11 (13,8%)	2 (2,5%)	
ROSETAS					
Presencia (n= 29)	24 (81,8%)	2 (6,9%)	2 (6,9%)	1 (3,4%)	0,338
Ausencia (n=381)	328 (86,1%)	20 (5,2%)	31 (8,1%)	2 (0,5%)	
MANCHAS DE PIGMENTO					
Presencia (n= 229)	203 (88,6%)	14(6,1%)	11 (4,8%)	1 (0,4%)	0,038
Ausencia (n=181)	149 (82,3%)	8 (4,4%)	22 (12,2%)	2 (1,1%)	
HIPOPIGMENTACIÓN FOCAL					
Presencia (n= 219)	201 (91,8%)	14 (6,4%)	3 (1,4%)	1 (0,5%)	<0,0001
Ausencia (n=191)	151 (79,1%)	8 (4,2%)	30 (5,7%)	2 (1%)	
ESTRUCTURAS VASCULARES					
Presencia (n= 190)	155 (80,7%)	6 (3,1%)	28 (14,6%)	3 (1,6%)	<0,0001
Ausencia (n=220)	197 (90,4%)	16 (7,3%)	5 (2,3%)	0 (0%)	
TIPO DE ESTRUCTURA VASCULAR					
Vasos puntiformes (n= 33)	33 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<0,0001
Vasos en horquilla (n=8))	7 (87,5%)	0 (0%)	1 (12,5%)	0 (0%)	
Vasos en sacacorchos (n= 20)	16 (80%)	1 (5%)	2 (10%)	1 (5%)	
Vasos polimorfos (n= 121)	95 (78,5%)	4 (3,3%)	21 (17,4%)	1 (0,8%)	
Vasos glomerulares (n= 4)	3 (75%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	
Vasos arboriformes (n= 6)	1 (16,7%)	0 (0%)	4 (66,7%)	1 (16,7%)	
COMBINACION DE ESTRUCTURAS VASCULARES					
Si (n= 85)	67 (78,8%)	2 (2,4%)	14 (16,5%)	2 (2,4%)	0,001
No (n=324)	285 (87,7%)	20 (6,2%)	19 (5,8%)	1 (0,3%)	
TIPO DE REGRESIÓN					
Blanca (n= 48)	43 (89,6%)	3 (6,3%)	2 (4,2%)	0 (0%)	0,551
Azul (n=64)	56 (87,5%)	2 (3,1%)	6 (9,4%)	0 (0%)	
Mixta (=162)	143 (88,3%)	9 (5,6%)	9 (5,6%)	9 (5,65)	
Ausencia (n=136)	110 (80,9%)	8 (5,9%)	16 (11,8%)	16 (11,8%)	

VARIABLE DERMATOSCÓPICA	TIPO HISTOLÓGICO (n=410) (Continuación Tabla 21)				p
	MES	LM	NODULAR	DESMOPLÁSICO	
REGRESIÓN >50%					
Si (n= 93)	85 (91,4%)	7 /7,5%)	1 (1,1%)	0 (0%)	0,022
No (n=317)	267 (84,2%)	15 (4,7%)	32 (10,1%)	3 (0,9%)	
VELO AZUL-GRIS					
Si (n= 120)	97 (80,8%)	2 (1,7%)	20 (16,7%)	1 (0,8%)	<0,0001
No (n=290)	255 (87,9%)	20 (6,9%)	13 (4,5%)	2 (0,7%)	
ÁREAS AZULES					
Si (n= 283)	244 (86,2%)	14 (4,9%)	24 (8,5%)	1 (0,4%)	0,510
No (n=127)	108 (85%)	8 (6,3%)	9 (7,1%)	2 (1,6%)	
ÁREAS ROJO-LECHOSAS					
Si (n= 125)	87 (69,6%)	8 (6,4%)	28 (22,4%)	2 (1,6%)	<0,0001
No (n=285)	265 (93%)	14 (4,9%)	5 (1,8%)	1 (0,4%)	
ÁREAS POLIGONALES					
Si (n= 11)	8 (72,7%)	0 (0%)	3 (27,3%)	0 (0%)	0,107
No (n=399)	344 (86,2%)	22 (5,5%)	30 (7,5%)	3 (0,8%)	
PSEUDÓPODOS					
Si (n= 31)	31 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,137
No (n=379)	321 (84,7%)	22 (5,8%)	33 (8,7%)	3 (0,8%)	
PROYECCIONES RADIALES					
Si (n= 87)	81 (93,1%)	2 (2,3%)	4 (4,6%)	0 (0%)	0,168
No (n=323)	271 (83,9%)	20 (6,2%)	29 (9%)	3 (0,9%)	
ULCERACIÓN					
Si (n= 66)	42 (63,6%)	3 (4,5%)	21 (31,8%)	0 (0%)	<0,0001
No (n=344)	310 (90,1%)	19 (5,5%)	12 (3,5%)	3 (0,9%)	

Todos los patrones dermatoscópicos aparecieron con una frecuencia muy superior en el tipo histológico MES ($p < 0,0001$). El patrón inespecífico sin embargo, fue también frecuente en el melanoma nodular (27,9 %). La presencia de retículo fue más observado en el MES (79,9 %). Las siguientes estructuras dermatoscópicas aparecieron la mayoría de las ocasiones en los MES ($p < 0,0001$): hipopigmentación focal, presencia de estructuras vasculares, tipo de estructura vascular predominante y combinación de estructuras vasculares. El velo azul-gris, las áreas rojo-lechosas y la ulceración por el contrario, no se observaron frecuentemente asociadas al MES ($p < 0,0001$).

En la tabla 22 se representa la relación entre la ulceración histológica y cada una de las variables dermatoscópicas.

Tabla 22. Estudio de relación entre la presencia de la ulceración histológica y las variables dermatoscópicas.

VARIABLE DERMATOSCÓPICA	ULCERACIÓN HISTOLÓGICA (n=405)		p
	Presencia	Ausencia	
PATRONES DERMATOSCÓPICO GLOBAL			
Reticular (n=140)	2 (1,4%)	138 (98,6%)	<0,0001
Globular (n=9)	1 (11,1%)	8 (88,9%)	
Estallido (n=9)	2 (22,2%)	7 (77,8%)	
Multicomponente (n=184)	25 (13,9%)	155 (86,1%)	
Inespecífico (n= 68)	15 (22,4%)	52 (77,6%)	
RETÍCULO			
Presencia (n=318)	21 (6,7%)	293 (93,3%)	<0,0001
Ausencia (n=92)	24(26,4%)	67 (73,6%)	
RETICULO INVERTIDO			
Presencia (n=51)	7 (14%)	43 (86%)	0,488
Ausencia (n=359)	38 (10,7%)	317 (89,3%)	
FALSO RETÍCULO INVERTIDO			
Presencia (n= 20)	0 (0%)	19 (100%)	.0,114
Ausencia (n=390)	45 (11,7%)	341 (88,3%)	
RETÍCULO >50%			
Presencia (n=86)	1 (1,2%)	85(98,8%)	0,001
Ausencia (n=324)	44 (13,8%)	275(86,2%)	
RETÍCULO CENTRAL			
Presencia (n= 45)	1 (2,2%)	44 (97,8%)	0,044
Ausencia (n=365)	44 (12,2%)	316 (87,8%)	
RETÍCULO PERIFÉRICO			
Presencia (n= 38)	12 (32,4%)	25 (67,6%)	<0,0001
Ausencia (n=372)	33(9%)	335 (91%)	
ESTRUCTURAS CRISTALINAS TÍPICAS			
Presencia (n= 86)	2 (2,4%)	83 (97,6%)	0,004
Ausencia (n=324)	43 (13,4%)	277 (86,6%)	
ESTRUCTURAS CRISTALINAS ATÍPICAS			
Presencia (n= 95)	19 (20%)	72 (79,1%)	
Ausencia (n=315)	26 (8,3%)	288 (91,7%)	0,001
GLÓBULOS			
Presencia (n= 188)	17 (9,1%)	169 (90,9%)	
Ausencia (n=222)	28 (12,8%)	191 (87,2%)	0,245
GLÓBULOSCENTRALES			
Presencia (n= 24)	0 (0%)	24 (100%)	
Ausencia (n= 386)	45 (11,8%)	336 (88,2%)	0,074
GLÓBULOS PERIFÉRICOS			
Presencia (n= 73)	8 (11%)	65 (89%)	
Ausencia (n=337)	37 (11,1%)	295 (88,9%)	0,964
PUNTOS			
Presencia (n=330)	36(11,1%)	289 (88,9%)	
Ausencia (n=80)	9 (11,3%)	71(88,8%)	0,965
ROSETAS			
Presencia (n= 29)	3 (10,3%)	26 (89,7%)	
Ausencia (n=381)	42 (11,2%)	334 (88,8%)	0,892

VARIABLE DERMATOSCÓPICA	ULCERACIÓN HISTOLÓGICA (n=405)(Continuación Tabla 22)		
	Presencia	Ausencia	p
MANCHAS DE PIGMENTO			
Presencia (n= 229)	30 (13,1%)	195 (85,2%)	0,112
Ausencia (n=181)	15 (8,3%)	165 (91,7%)	
HIPOPIGMENTACIÓN FOCAL			
Presencia (n= 219)	14 (6,5%)	201 (93,5%)	0,002
Ausencia (n=191)	31 (16,3%)	159 (83,7%)	
ESTRUCTURAS VASCULARES			
Presencia (n= 190)	32 (18,7%)	152 (81,3%)	<0,0001
Ausencia (n=220)	10 (4,6%)	208 (95,4%)	
TIPO DE ESTRUCTURA VASCULAR			
Vasos puntiformes (n= 33)	0 (0%)	33 (100%)	0,002
Vasos en horquilla (n=8)	2 (25%)	6 (75%)	
Vasos en sacacorchos (n= 20)	1 (5%)	19 (95%)	
Vasos polimorfos (n= 121)	32 (27,6%)	84 (72,4%)	
Vasos glomerulares (n= 4)	0 (0%)	4 (83,3%)	
Vasos arboriformes (n= 6)	0 (0%)	6 (100%)	
COMBINACION DE ESTRUCTURAS VASCULARES			
Si (n= 85)	18 (21,4%)	66 (78,6%)	0,001
No (n=324)	27 (8,4%)	294 (91,6%)	
TPO DE REGRESIÓN			
Blanca (n= 48)	1 (2,1%)	47 (97,9%)	0,037
Azul (n=64)	12 (18,8%)	52 (81,3%)	
Mixta (=162)	15 (9,5%)	143 (90,5%)	
Ausencia (n=136)	17 (12,6%)	118 (87,4%)	
REGRESIÓN >50%			
Si (n= 93)	3 (3,3%)	89 (96,7%)	0,006
No (n=317)	42 (13,4%)	271 (86,6%)	
VELO AZUL-GRIS			
Si (n= 120)	28 (23,7%)	90 (76,3%)	<0,0001
No (n=290)	17 (5,9%)	270 (94,1%)	
ÁREAS AZULES			
Si (n= 283)	35 (12,5%)	244 (87,5%)	0,172
No (n=127)	10 (7,9%)	116 (92,1%)	
ÁREAS ROJO-LECHOSAS			
Si (n= 125)	38 (31,7%)	82 (68,3%)	<0,0001
No (n=285)	7 (2,5%)	278 (97,5%)	
ÁREAS POLIGONALES			
Si (n= 11)	7 (63,6%)	4 (36,4%)	<0,0001
No (n=399)	38 (9,6%)	356 (90,4%)	
PSEUDÓPODOS			
Si (n= 31)	2 (6,9%)	27 (93,1%)	0,454
No (n=379)	43 (11,4%)	333 (88,6%)	
PROYECCIONES RADIALES			
Si (n= 87)	11 (13,1%)	73 (86,9%)	0,516
No (n=323)	34 (10,6%)	287 (89,9%)	

ULCERACIÓN			
Si (n= 66)	39 (60%)	26 (40%)	<0,0001
No (n=344)	6 (1,8%)	334 (98,2%)	

La ulceración histológica se asoció de manera estadísticamente significativa ($p < 0,05$) a las siguientes variables dermatoscópicas: patrón global dermatoscópico, presencia de retículo, presencia de retículo $> 50\%$, presencia de retículo central, presencia de retículo periférico, presencia de estructuras cristalinas típicas y atípicas, presencia de hipopigmentación focal, presencia de estructuras vasculares y tipo de estructura vascular, combinación de estructuras vasculares, tipo de regresión, velo azul-gris, áreas rojo lechosas, áreas poligonales y presencia de ulceración dermatoscópica.

El patrón reticular fue el menos visto en los melanomas que presentaron ulceración histológica (98,6 % de los casos de patrón reticular no presentaban ulceración histológica). El resto de los patrones globales dermatoscópicos tampoco se presentaron con mucha frecuencia en lesiones ulceradas ($p < 0,0001$).

El 93,3 % de los casos de melanoma con presencia de retículo no presentaban ulceración histológica.

En la Tabla 23 se presenta la relación entre la presencia de nevus asociado al melanoma en la histología y las diferentes variables dermatoscópicas.

Tabla 23. Estudio de relación entre la presencia de nevus asociado al melanoma en la histología y las variables dermatoscópicas.

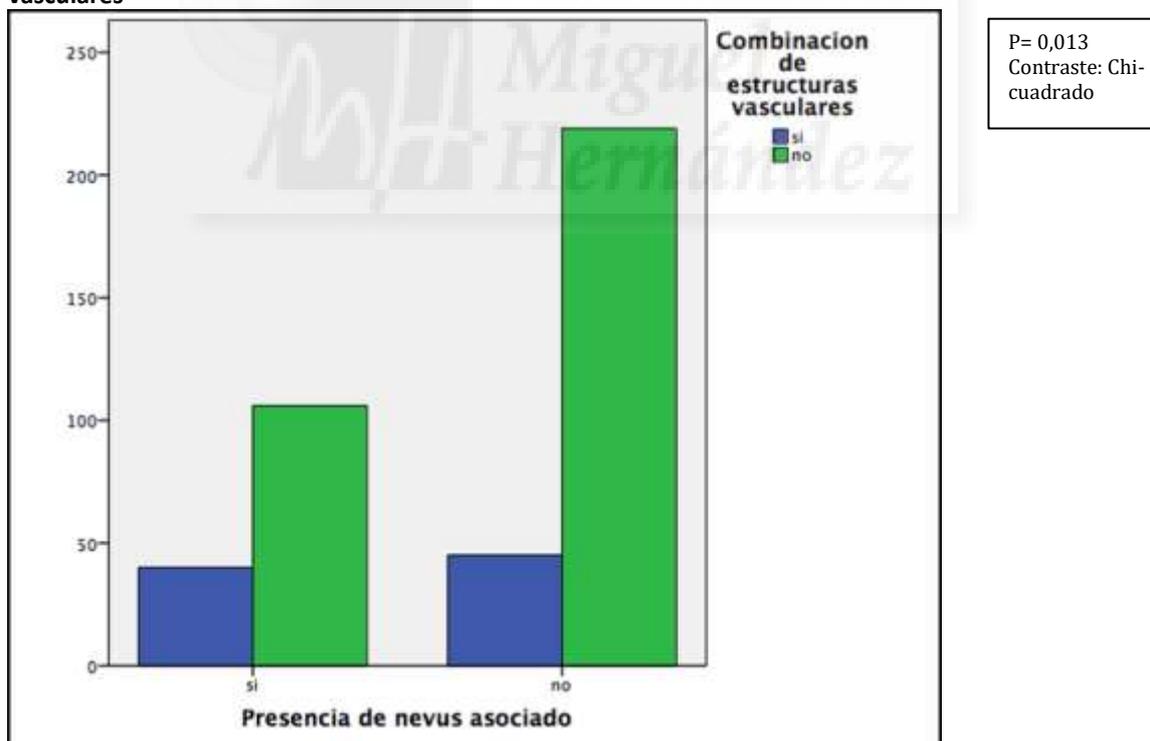
VARIABLE DERMATOSCÓPICA	NEVUS ASOCIADO EN HISTOLOGIA (n=410)		
	Presencia	Ausencia	p
PATRONES DERMATOSCÓPICO GLOBAL			
Reticular (n=140)	52 (37,1%)	88 (62,9%)	0.234
Globular (n=9)	6 (66,7%)	3 (33,3%)	
Estallido (n=9)	2 (22,2%)	7 (77,8%)	
Multicomponente (n=184)	60 (32,6%)	124 (67,4%)	
Inespecífico (n= 68)	26 (38,2%)	42 (61,8%)	
RETÍCULO			
Presencia (n=318)	110 (34,6%)	208 (65,4%)	0.423
Ausencia (n=92)	36 (39,1%)	56 (60,9%)	
RETICULO INVERTIDO			
Presencia (n=51)	26 (51%)	25 (49%)	0.014
Ausencia (n=359)	120 (33,4%)	239 (66,6%)	
FALSO RETÍCULO INVERTIDO			
Presencia (n= 20)	8 (40%)	12 (60%)	0,674
Ausencia (n=390)	138 (35,4%)	252 (64,6%)	
RETÍCULO >50%			
Presencia (n=86)	26 (30,2%)	60 (69,8%)	0,241
Ausencia (n=324)	120 (37%)	204 (63%)	
RETÍCULO CENTRAL			
Presencia (n= 45)	11 (24,4%)	34 (75,6%)	0,097
Ausencia (n=365)	135 (37%)	230 (63%)	
RETÍCULO PERIFÉRICO			
Presencia (n= 38)	9 (23,7%)	29 (74,3%)	0,107
Ausencia (n=372)	137 (36,8%)	235 (63,2%)	
ESTRUCTURAS CRISTALINAS TÍPICAS			
Presencia (n= 86)	30 (34,9%)	56 (65,1%)	0,874
Ausencia (n=324)	116 (35,8%)	208 (62,4%)	
ESTRUCTURAS CRISTALINAS ATÍPICAS			
Presencia (n= 95)	31 (32,6%)	64 (67,4%)	0,489
Ausencia (n=315)	115 (36,5%)	200 (63,5%)	
GLÓBULOS			
Presencia (n= 188)	67(35,6%)	121 (64,4%)	0,991
Ausencia (n=222)	79 (35,6%)	143 (64,4%)	
GLÓBULOCENTRALES			
Presencia (n= 24)	11 (45,8%)	13 (54,2%)	0,281
Ausencia (n= 386)	135 (35%)	251 (65%)	
GLÓBULOS PERIFÉRICOS			
Presencia (n= 73)	32 (43,8%)	41 (56,2%)	0105
Ausencia (n=337)	114 (33,8%)	223 (66,2%)	
PUNTOS			
Presencia (n=330)	114 (34,5%)	216 (65,5%)	0,361
Ausencia (n=80)	32 (40%)	48 (60%)	

VARIABLE DERMATOSCÓPICA	NEVUS ASOCIADO EN HISTOLOGIA (n=410) (Continuación Tabla 23)		
	Presencia	Ausencia	p
ROSETAS			
Presencia (n= 29)	9 (31%)	20 (69%)	0,594
Ausencia (n=381)	137 (36%)	244 (64%)	
MANCHAS DE PIGMENTO			
Presencia (n= 229)	86 (37,6%)	143 (62,4%)	0,355
Ausencia (n=181)	60 (33,1%)	121 (66,9%)	
HIPOPIGMENTACIÓN FOCAL			
Presencia (n= 219)	82 (37,4%)	137 (62,6%)	0,407
Ausencia (n=191)	64 (33,5%)	127 (66,5%)	
ESTRUCTURAS VASCULARES			
Presencia (n= 190)	74 (38,5%)	118 (61,5%)	0,245
Ausencia (n=220)	72 (33%)	146 (67%)	
TIPO DE ESTRUCTURA VASCULAR			
Vasos puntiformes (n= 33)	8 (24,2%)	25(75,8%)	0,080
Vasos en horquilla (n=8)	4 (50%)	4 (50%)	
Vasos en sacacorchos (n= 20)	8 (40%)	12 (60%)	
Vasos polimorfos (n= 121)	48 (39,7%)	73 (60,3%)	
Vasos glomerulares (n= 4)	4 (100%)	0 (0%)	
Vasos arboriformes (n= 6)	2 (33,3%)	4 (66,7%)	
COMBINACION DE ESTRUCTURAS VASCULARES			
Si (n= 85)	40 (47,1%)	45 (52,9%)	0,013
No (n=324)	106 (32,6%)	219 (67,4%)	
TPO DE REGRESIÓN			
Blanca (n= 48)	15 (31,3%)	33 (68,8%)	0,488
Azul (n=64)	21 (32,8%)	43 (67,2%)	
Mixta (=162)	65 (40,1%)	97 (59,9%)	
Ausencia (n=136)	45 (33,1%)	91 (66,9%)	
REGRESIÓN >50%			
Si (n= 93)	36 (38,7%)	57(61,3%)	0,478
No (n=317)	110 (34,7%)	207 (65,3%)	
VELO AZUL-GRIS			
Si (n= 120)	35 (29,2%)	85 (70,8%)	0,080
No (n=290)	111 (38,3%)	179 (61,7%)	
ÁREAS AZULES			
Si (n= 283)	107 (37,8%)	176 (62,2%)	0,165
No (n=127)	39 (30,7%)	88 (69,3%)	
ÁREAS ROJO-LECHOSAS			
Si (n= 125)	45(36%)	80 (64%)	0,913
No (n=285)	101 (35,4%)	184 (64,6%)	
ÁREAS POLIGONALES			
Si (n= 11)	2 (18,2%)	9 (81,8%)	0,221
No (n=399)	144 (36,1%)	255(63,9%)	

VARIABLE DERMATOSCÓPICA	NEVUS ASOCIADO EN HISTOLOGIA (n=410) (Continuación Tabla 23)		
	Presencia	Ausencia	p
PSEUDÓPODOS			
Si (n= 31)	11 (35,5%)	20 (64,5%)	0,988
No (n=379)	135 (35,6%)	244 (64,4%)	
PROYECCIONES RADIALES			
Si (n= 87)	29 (33,3%)	58 (66,7%)	0,617
No (n=323)	117 (36,2%)	206 (63,8%)	
ULCERACIÓN			
Si (n= 66)	19(28,8%)	47(71,2%)	0,206
No (n=344)	127 (36,9%)	217 (63,1%)	

La presencia de nevus asociado en la histología se asoció únicamente de manera estadísticamente significativa a la variable dermatoscópica combinación de estructuras vasculares en una misma lesión ($p = 0,013$). Este dato se representa en la figura 49.

Figura 49. Relación entre la presencia de ulceración histológica y la combinación de estructuras vasculares



En la Tabla 24 se representa la relación entre la presencia de mitosis y las diversas estructuras dermatoscópicas

Tabla 24. Estudio de relación entre la presencia de 1 o más mitosis y las variables dermatoscópicas

VARIABLE DERMATOSCÓPICA	1 o MÁS MITOSIS EN HISTOLOGÍA (n=388)		p
	Presencia	Ausencia	
PATRON DERMATOSCÓPICO GLOBAL			
Reticular (n=140)	9 (6,8%)	124 (93,2%)	<0,0001
Globular (n=9)	3 (33,3%)	6 (66,7%)	
Estallido (n=9)	4 (50%)	4 (50%)	
Multicomponente (n=184)	76 (43,4%)	99 (56,6%)	
Inespecífico (n= 68)	35 (55,6%)	28 (44,4%)	
RETÍCULO			
Presencia (n=318)	79 (26,2%)	222 (73,8%)	<0,0001
Ausencia (n=92)	48 (55,2%)	39(44,8%)	
RETICULO INVERTIDO			
Presencia (n=51)	24 (49%)	25 (51%)	0.010
Ausencia (n=359)	103 (30,4%)	236 (69,6%)	
FALSO RETÍCULO INVERTIDO			
Presencia (n= 20)	5 (27,8%)	13 (72,2%)	0,646
Ausencia (n=390)	122 (33%)	248 (67%)	
RETÍCULO >50%			
Presencia (n=86)	2 (2,5%)	77 (97,5%)	<0,0001
Ausencia (n=324)	125 (37%)	184 (59,5%)	
RETÍCULO CENTRAL			
Presencia (n= 45)	1 (2,4%)	41 (97,6%)	<0,0001
Ausencia (n=365)	126 (36,4%)	220 (63,6%)	
RETÍCULO PERIFÉRICO			
Presencia (n= 38)	26 (72,2%)	10 (27,8%)	<0,0001
Ausencia (n=372)	101 (28,7%)	251 (71,3%)	
ESTRUCTURAS CRISTALINAS TÍPICAS			
Presencia (n= 86)	28 (35,4%)	51 (64,6%)	0,565
Ausencia (n=324)	99 (32%)	210 (68%)	
ESTRUCTURAS CRISTALINAS ATÍPICAS			
Presencia (n= 95)	62 (72,1%)	24 (27,9%)	<0,0001
Ausencia (n=315)	65 (21,5%)	237 (78,5%)	
GLÓBULOS			
Presencia (n= 188)	65 (36,9%)	111 (63,1%)	0,108
Ausencia (n=222)	62 (29,2%)	150 (70,8%)	
GLÓBULOCENTRALES			
Presencia (n= 24)	5 (20,8%)	19 (79,2%)	0,200
Ausencia (n= 386)	122 (33,5%)	242 (66,5%)	
GLÓBULOS PERIFÉRICOS			
Presencia (n= 73)	28 (38,9%)	44 (61,1%)	0,217
Ausencia (n=337)	99 (31,3%)	217 (68,7%)	
PUNTOS			
Presencia (n=330)	104 (33,4%)	207 (66,6%)	0,550
Ausencia (n=80)	23 (29,9%)	54 (70,1%)	
ROSETAS			
Presencia (n= 29)	12 (46,2%)	14 (53,8%)	0,131
Ausencia (n=381)	115 (31,8%)	247 (68,2%)	

VARIABLE DERMATOSCÓPICA	1 o MÁS MITOSIS EN HISTOLOGIA (n=388) (Continuación Tabla 24)		
	Presencia	Ausencia	p
MANCHAS DE PIGMENTO			
Presencia (n= 229)	74 (34,9%)	140 (65,1%)	0,314
Ausencia (n=181)	52 (30,1%)	121 (69,9%)	
HIPOPIGMENTACIÓN FOCAL			
Presencia (n= 219)	50 (24,2%)	157 (75,8%)	<0,0001
Ausencia (n=191)	77 (42,5%)	104 (57,5%)	
ESTRUCTURAS VASCULARES			
Presencia (n= 190)	88 (49,7%)	89 (50,3%)	<0,0001
Ausencia (n=220)	39 (78,5%)	172 (81,5%)	
TIPO DE ESTRUCTURA VASCULAR			
Vasos puntiformes (n= 33)	1 (3,3%)	29 (96,7%)	<0,0001
Vasos en horquilla (n=8)	5 (62,5%)	3 (37,5%)	
Vasos en sacacorchos (n= 20)	11 (55%)	9 (45%)	
Vasos polimorfos (n= 121)	63 (57,8%)	46 (42,2%)	
Vasos glomerulares (n= 4)	2 (50%)	2 (50%)	
Vasos arboriformes (n= 6)	6 (100%)	0 (0%)	
COMBINACION DE ESTRUCTURAS VASCULARES			
Si (n= 85)	48 (61,5%)	30 (38,5%)	<0,0001
No (n=324)	79 (25,5%)	231 (74,5%)	
TPO DE REGRESIÓN			
Blanca (n= 48)	11 (23,9%)	35 (76,1%)	0,208
Azul (n=64)	21 (35,6%)	38 (64,4%)	
Mixta (=162)	45 (29,4%)	108 (70,6%)	
Ausencia (n=136)	50 (38,5%)	80 (61,5%)	
REGRESIÓN >50%			
Si (n= 93)	17 (19,8%)	69 (80,2%)	0,004
No (n=317)	110 (36,4%)	192 (63,6%)	
VELO AZUL-GRIS			
Si (n= 120)	72 (62,6%)	43 (37,4%)	<0,0001
No (n=290)	55 (20,1%)	218 (79,9%)	
ÁREAS AZULES			
Si (n= 283)	107 (39,9%)	161 (60,1%)	<0,0001
No (n=127)	20 (16,7%)	100 (83,3%)	
ÁREAS ROJO-LECHOSAS			
Si (n= 125)	78 (67,8%)	37 (32,2%)	P<0,0001
No (n=285)	49 (17,9%)	224 (82,1%)	
ÁREAS POLIGONALES			
Si (n= 11)	11 (100%)	0 (0%)	<0,0001
No (n=399)	144 (36,1%)	261 (69,2%)	
PSEUDÓPODOS			
Si (n= 31)	9 (33,3%)	18 (66,7%)	0,945
No (n=379)	135 (35,6%)	244 (64,4%)	
PROYECCIONES RADIALES			
Si (n= 87)	29 (36,3%)	51 (63,8%)	0,452
No (n=323)	98 (31,8%)	210 (68,2%)	

ULCERACIÓN			
Si (n= 66)	53 (84,1%)	10 (15,9%)	P<0,0001
No (n=344)	74 (22,8%)	251 (77,2%)	

La presencia de 1 o más mitosis se relacionó de manera estadísticamente significativa con las siguientes variables dermatoscópicas: patrón dermatoscópico global, presencia de retículo, presencia de retículo invertido, presencia de retículo en > 50 % de la lesión, presencia de retículo central, presencia de retículo periférico, presencia de estructuras cristalinas atípicas, presencia de hipopigmentación focal, presencia de estructuras vasculares, tipo de estructura vascular predominante en la lesión, combinación de estructuras vasculares en una misma lesión, presencia de regresión >50 %, presencia de velo, presencia de áreas azules, presencia de áreas rojo-lechosas y presencia de áreas poligonales gruesas grises.

En la tabla 25 se representa la relación entre la presencia de regresión histológica y las diferentes variables dermatoscópicas.

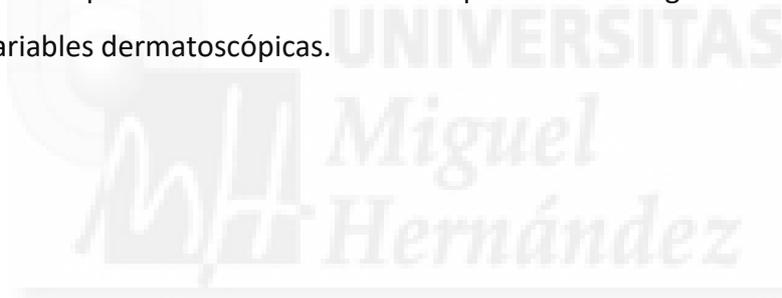


Tabla 25. Estudio de relación entre la presencia de regresión histológica y las variables dermatoscópicas

VARIABLE DERMATOSCÓPICA	REGRESION EN HISTOLOGIA (n=351)		p
	Presencia	Ausencia	
PATRONES DERMATOSCÓPICO GLOBAL			
Reticular (n=140)	55 (46,2%)	64 (53,8%)	0,256
Globular (n=9)	3 (28,6%)	5 (71,4%)	
Estallido (n=9)	4 (57,1%)	3 (42,9%)	
Multicomponente (n=184)	72 (45%)	88 (55%)	
Inespecífico (n= 68)	18 (31%)	40 (69%)	
RETÍCULO			
Presencia (n=318)	125 (46%)	147 (54%)	0,039
Ausencia (n=92)	26 (32,9%)	53 (67,1%)	
RETICULO INVERTIDO			
Presencia (n=51)	18 (41,9%)	25 (58,1%)	0,870
Ausencia (n=359)	133 (43,2%)	175 (56,8%)	
FALSO RETÍCULO INVERTIDO			
Presencia (n= 20)	12 (66,7%)	6 (33,3%)	0,037
Ausencia (n=390)	139 (41,7%)	194 (58,3%)	
RETÍCULO >50%			
Presencia (n=86)	26 (41,3%)	37 (58,7%)	0,757
Ausencia (n=324)	125 (43,4%)	163 (56,6%)	
RETÍCULO CENTRAL			
Presencia (n= 45)	11 (31,4%)	24 (68,6%)	0,144
Ausencia (n=365)	140 (44,3%)	176 (55,7%)	
RETÍCULO PERIFÉRICO			
Presencia (n= 38)	14 (37,8%)	23 (62,2%)	0,501
Ausencia (n=372)	137 (43,6%)	177 (56,4%)	
ESTRUCTURAS CRISTALINAS TÍPICAS			
Presencia (n= 86)	42 (56%)	33 (44%)	0,010
Ausencia (n=324)	109 (39,5%)	167 (60,5%)	
ESTRUCTURAS CRISTALINAS ATÍPICAS			
Presencia (n= 95)	36 (41,4%)	51 (58,6%)	0,722
Ausencia (n=315)	115 (43,6%)	149 (56,4%)	
GLÓBULOS			
Presencia (n= 188)	67 (42,9%)	89 (57,1%)	0,981
Ausencia (n=222)	84 (43,1%)	111 (56,9%)	
GLÓBULOCENTRALES			
Presencia (n= 24)	7 (35%)	13 (65%)	0,456
Ausencia (n= 386)	144 (43,5%)	187 (56,5%)	
GLÓBULOS PERIFÉRICOS			
Presencia (n= 73)	26 (39,4%)	40(60,6%)	0,509
Ausencia (n=337)	125 (43,9%)	160 (56,1%)	
PUNTOS			
Presencia (n=330)	121 (43,2%)	159 (56,8%)	0,884
Ausencia (n=80)	30 (42,3%)	41 (57,7%)	
ROSETAS			
Presencia (n= 29)	15 (53,6%)	13 (46,4%)	0,240
Ausencia (n=381)	136 (42,1%)	187 (57,9%)	

VARIABLE DERMATOSCÓPICA	REGRESION EN HISTOLOGIA (n=351) (Continuación Tabla 25)		
	Presencia	Ausencia	Presencia
MANCHAS DE PIGMENTO			
Presencia (n= 229)	94 (45,9%)	111 (54,1%)	0,204
Ausencia (n=181)	57 (39%)	89 (61%)	
HIPOPIGMENTACIÓN FOCAL			
Presencia (n= 219)	108 (56%)	85 (44%)	<0,0001
Ausencia (n=191)	43 (27,2%)	115 (72,8%)	
ESTRUCTURAS VASCULARES			
Presencia (n= 190)	73 (43,7%)	94 (56,3%)	0,803
Ausencia (n=220)	78 (42,4%)	106 (57,6%)	
TIPO DE ESTRUCTURA VASCULAR			
Vasos puntiformes (n= 33)	15 (57,7%)	11 (42,3%)	0,970
Vasos en horquilla (n=8)	4 (50%)	4 (50%)	
Vasos en sacacorchos (n= 20)	4 (23,5%)	13 (76,5%)	
Vasos polimorfos (n= 121)	50 (45,9%)	59 (54,1%)	
Vasos glomerulares (n= 4)	0 (0%)	3 (100%)	
Vasos arboriformes (n= 6)	1 (16,7%)	5 (83,3%)	
COMBINACION DE ESTRUCTURAS VASCULARES			
Si (n= 85)	30 (39%)	47 (61%)	0,416
No (n=324)	121 (44,2%)	153 (55,8%)	
TIPO DE REGRESIÓN			
Blanca (n= 48)	22 (52,4%)	20 (47,6%)	<0,0001
Azul (n=64)	29 (54,7%)	24 (45,3%)	
Mixta (=162)	86 (58,1%)	62 (41,9%)	
Ausencia (n=136)	14 (13%)	94 (87%)	
REGRESIÓN >50%			
Si (n= 93)	64 (76,2%)	20 (23,8%)	<0,0001
No (n=317)	87 (32,6%)	180 (67,4%)	
VELO AZUL-GRIS			
Si (n= 120)	40 (35,7%)	72 (64,3%)	0,058
No (n=290)	111 (46,4%)	128 (53,6%)	
ÁREAS AZULES			
Si (n= 283)	119 (47,8%)	130 (52,2%)	0,005
No (n=127)	32 (31,4%)	70 (68,6%)	
ÁREAS ROJO-LECHOSAS			
Si (n= 125)	40 (35,7%)	72 (64,3%)	0,058
No (n=285)	111 (46,4%)	128 (53,6%)	
ÁREAS POLIGONALES			
Si (n= 11)	3 (30%)	7 (70%)	0,399
No (n=399)	148 (43,4%)	193 (56,6%)	
PSEUDÓPODOS			
Si (n= 31)	17 (65,4%)	9 (34,6%)	0,017
No (n=379)	134 (41,2%)	191 (58,8%)	
PROYECCIONES RADIALES			
Si (n= 87)	37 (48,1%)	40 (51,9%)	0,313
No (n=323)	114 (41,6%)	160 (58,4%)	

ULCERACIÓN			
Si (n= 66)	20 (32,8%)	41 (67,2%)	0,076
No (n=344)	131 (45,2%)	159 (54,8%)	

La presencia de regresión histológica se asoció estadísticamente a las siguientes variables dermatoscópicas: presencia de hipopigmentación focal, tipo de regresión dermatoscópica presente, regresión dermatoscópica en > 50 % de la lesión, presencia de áreas azules y presencia de pseudópodos.



- 5 Etapa 4. Estudio de regresión lineal. Estudio del peso relativo de cada una de las variables clínicas y dermatoscópicas con el índice de Breslow cuando interaccionan en conjunto.

Se realizó una regresión lineal (RL) para estimar como influyen estas variables cuando actúan simultáneamente sobre el IB. Primero se realizó la RL con las variables clínicas, después con las variables dermatoscópicas y finalmente, de manera conjunta. Se incluyeron en el análisis todas aquellas variables clínicas y dermatoscópicas que habían resultado estadísticamente significativas en el estudio bivalente previo. En la Tabla 23 se expone el modelo elegido resultante del análisis de regresión lineal entre las variables clínicas y el IB. En la Tabla 24 se representa el modelo entre las variables dermatoscópicas y el IB, y en la Tabla 25 se expone el modelo conjunto. Debajo de cada modelo se plasma el coeficiente de determinación (R^2) de cada uno de ellos.

.....5.1 Regresión lineal entre las variables clínicas y dermatoscópicas y el IB.

.....5.1.1 Regresión lineal entre IB y variables clínicas.

Tabla 26. Estudio de regresión lineal entre variables clínicas e IB.

VARIABLES	COEFICIENTES			
	BETA	LIMITE INFERIOR	LIMITE SUPERIOR	P
CONSTANTE	0,499	- 0,197	1,195	0,159
PRESENCIA DE 4 COLORES O MÁS EN LA IMAGEN CLÍNICA	-0,815	-1,104	-0,525	<0,0001
ASPECTO CLÍNICO	1,082	0,913	1,251	<0,0001

El Coeficiente de determinación para este modelo fue de: $(R^2)=0,427$.

R^2 ajustado= 0,425.

.....5.1.2 Regresión lineal entre IB y variables dermatoscópicas.

Tabla 27. Estudio de regresión lineal entre variables dermatoscópicas e IB.

VARIABLES	COEFICIENTES			
	BETA	LIMITE INFERIOR	LIMITE SUPERIOR	P
CONSTANTE	3694	1882	5507	<0,0001
PRESENCIA DE ULCERACIÓN DERMATOSCÓPICA	-1370	-1868	-0,871	<0,0001
TIPO DE ESTRUCTURA VASCULAR PREDOMINANTE	0,214	0,088	0,341	0,001
HIPOPIGMENTACION FOCAL	0,527	0,088	0,966	0,019
COMBINACION DE ESTRUCTURAS VASCULARES EN DERMATOSCOPIA	-0,534	-0,928	-0,141	0,008
REGRESIÓN DERMATOSCÓPICA >50%	0,630	0,149	1111	0,011
PRESENCIA DE ÁREAS ROJO-LECHOSAS	-0,467	-0,913	-0,021	0,040
PRESENCIA DE RETÍCULO PERIFÉRICO FOCAL	-0,566	-1126	-0,007	0,047

El Coeficiente de determinación para este modelo fue de: $(R^2)=0,474$.

R^2 ajustado= 0,453.

.....5.1.3 Regresión lineal entre las variables clínicas y dermatoscópicas y el índice de Breslow, de manera conjunta.

Tabla 28. Estudio de regresión lineal entre variables clínicas y dermatoscópicas, de manera conjunta, e IB.

VARIABLES	COEFICIENTES			
	BETA	LIMITE INFERIOR	LIMITE SUPERIOR	P
CONSTANTE	1430	-0,298	3,158	0,104
ASPECTO CLÍNICO	0,856	0,562	1,150	<0,0001
PRESENCIA DE 4 COLORES O MÁS EN LA IMAGEN CLÍNICA	-0,675	-1,095	-0,255	0,002
PRESENCIA DE ULCERACIÓN DERMATOSCÓPICA	-1,125	-1,586	-0,664	<0,0001
HIPOPIGMENTACION FOCAL	0,594	0,163	1,025	0,007
PRESENCIA DE RETÍCULO INVERTIDO	0,589	0,106	1,073	0,017
COMBINACION DE ESTRUCTURAS VASCULARES EN DERMATOSCOPIA	-0,387	-0,753	-0,021	0,038

El Coeficiente de determinación para este modelo fue de: $(R^2)=0,542$.

R^2 ajustado= 0,528.

6 Etapa 5. Construcción de un árbol de decisión para predicción del índice de Breslow a partir de criterios clínicos y dermatoscópicos del melanoma.

.....6.1 Random Forest para la variable IB segmentado según la clasificación AJCC 2017

A continuación se representarán los cálculos obtenidos de la aplicación del método de Random forest para la variable IB SEGMENTADO SEGÚN LA CLASIFICACIÓN AJCC 2017, con los segmentos 4 y 5 agrupados en un solo segmento IB >2mm, como se comentó en el apartado de material y métodos. La tabla de frecuencias de la variables es:

1. In situ: 144
2. < 0,8 mm: 126
3. 0,8 mm – 2 mm: 81
4. > 2 mm: 59

.....6.1.1 Evaluación de la importancia de las variables.

Las variables evaluadas según su importancia proporciona los siguientes valores según su peso a la hora de discriminar entre los diferentes IB. A mayor valor en cualquiera de los criterios, más útil es la variable para discriminar. En la Tabla 26 se representan estos datos.

Tabla 29. Estudio del peso de cada variable clínica y dermatoscópica, en el IB.

VARIABLE DERMATOSCÓPICA	MeanDecreaseAccuracy
LOCALIZACIÓN	-0,72
ASPECTO	40,87
COLOR	6,82
PRESENCIA DE >4 COLORES EN LA IMAGEN CLÍNICA	11,74
ASIMETRÍA	-1,31
BORDE IRREGULAR	-3,73
PRESENCIA DE REGRESIÓN CLÍNICA	5,41
PATRÓN GLOBAL DERMATOSCÓPICO	5,63
RETÍCULO	7,93
RETÍCULO INVERTIDO	1,96
FALSO RETÍCULO INVERTIDO	0,71
RETÍCULO EN >50% DE LA LESIÓN	8,87
RETÍCULO CENTRAL	3,06
RETÍCULO PERIFÉRICO FOCAL	-0,22
ESTRUCTURAS CRISTALINAS ATÍPICAS (FINAS)	5,21
ESTRUCTURAS CRISTALINAS ATÍPICAS (GRUESAS)	17,34
GLÓBULOS	4,59
GLÓBULOS CENTRALES	1,43
GLÓBULOS PERIFÉRICOS	-2,11
PUNTOS	-2,02
ROSETAS	4,22
MANCHAS	8,42
HIPOPIGMENTACIÓN FOCAL	4,17
ESTRUCTURAS VASCULARES	1,19
ESTRUCTURA VASCULAR PREDOMINANTE	8,31
COMBINACION DE ESTRUCTURAS VASCULARES EN UNA MISMA LESION	10,22
TIPO DE REGRESIÓN DERMATOSCÓPICA PRESENTE	-1,43
REGRESIÓN EN >50% DE LA LESIÓN	9,09
VELO AZUL-GRIS	15,99
ÁREAS AZULES	7,95
ÁREAS ROJO LECHOSAS	26,49
ÁREAS POLIGONALES GRISES	2,45
PSEUDÓPODOS	1,16
PROYECCIONES	13,05
ULCERACIÓN DERMATOSCÓPICA	23,30

Como se puede observar en la tabla las variables que más peso tienen para la predicción del IB son: el aspecto, la presencia de 4 colores o más en la imagen clínica , presencia de retículo en > 50 % de la lesión, la presencia de estructuras cristalinas atípicas, la combinación de estructuras vasculares en la misma lesión, la presencia de velo azul-gris, la presencia de áreas rojo lechosas , las proyecciones y la ulceración dermatoscópica.

Las variables evaluadas según su importancia en cada segmento en el que se ha dividido el IB, proporcionan los siguientes valores.

Tabla 30. Estudio del peso de cada variable clínica y dermatoscópica, en el IB segmentado segmentado según la clasificación AJCC 2017.

VARIABLE DERMATOSCÓPICA	MIS	<0,8mm	0,8-	>2mm	MeanDecreaseAccuracy
LOCALIZACIÓN	-6,14	3,04	3,44	0,32	-0,72
ASPECTO	29,64	18,11	10,76	37,74	40,87
COLOR	9,05	18,11	5,69	11,57	6,82
PRESENCIA DE >4 COLORES EN LA IMAGEN CLÍNICA	15,39	-5,38	-1,10	9,87	11,74
ASIMETRÍA	0,88	-3,23	0,63	-2,34	-1,31
BORDE IRREGULAR	-0,91	-1,42	0,11	-2,80	-3,73
PRESENCIA DE REGRESIÓN CLÍNICA	8,57	-1,41	-0,96	1,02	5,41
PATRÓN GLOBAL DERMATOSCÓPICO	3,67	-3,26	6,68	6,80	5,63
RETÍCULO	6,34	-0,99	-3,87	9,15	7,93
RETÍCULO INVERTIDO	-0,28	1,30	2,37	0,75	1,96
FALSO RETÍCULO INVERTIDO	-0,65	1,79	-0,15	3,19	0,71
RETÍCULO EN >50% DE LA LESIÓN	15,98	6,35	-0,88	9,78	18,87
RETÍCULO CENTRAL	-0,76	2,70	7,44	5,90	-0,22
RETÍCULO PERIFÉRICO FOCAL	4,11	3,14	-2,89	-0,40	5,21
ESTRUCTURAS CRISTALINAS TÍPICAS	6,81	-0,45	-1,42	6,33	4,97
ESTRUCTURAS CRISTALINAS ATÍPICAS	23,38	-5,42	2,68	5,03	17,34
GLÓBULOS	-0,90	4,40	-1,45	6,74	4,59
GLÓBULOS CENTRALES	-2,69	2,93	3,53	1,95	1,43
GLÓBULOS PERIFÉRICOS	-1,66	-3,05	-1,24	3,87	-2,11
PUNTOS	-3,23	0,97	1,05	-2,96	-2,02
ROSETAS	7,86	-1,29	-0,49	0,50	2,88
MANCHAS	2,67	7,65	3,38	3,26	8,42
HIPOPIGMENTACIÓN FOCAL	0,48	1,38	2,07	5,45	4,17
ESTRUCTURAS VASCULARES	-1,60	-1,11	7,43	-0,78	1,19
ESTRUCTURA VASCULAR PREDOMINANTE	7,30	-3,70	8,77	4,10	8,31
TIPO DE VASO PREDOMINANTE AGRUPADO	7,05	-2,65	9,56	4,50	9,10
COMBINACION DE ESTRUCTURAS VASCULARES EN UNA MISMA	8,52	-1,53	-0,69	11,35	10,22
TIPO DE REGRESIÓN DERMATOSCÓPICA PRESENTE	1,79	-1,93	-4,73	0,90	-1,43
REGRESIÓN EN >50% DE LA LESIÓN	12,94	-4,62	2,80	6,11	9,09
VELO AZUL-GRIS	19,05	-8,68	5,40	12,56	15,99
ÁREAS AZULES	9,11	-1,18	1,71	2,44	7,95
ÁREAS ROJO LECHOSAS	25,98	0,56	8,11	12,58	26,49
ÁREAS POLIGONALES GRISES	4,50	5,75	-3,76	0,46	2,45
PSEUDÓPODOS	0,59	-0,63	0,77	3,34	1,16
PROYECCIONES	10,13	6,98	2,66	4,66	13,05
ULCERACIÓN DERMATOSCÓPICA	16,56	3,92	-10,35	25,91	23,30

En la tabla se aprecia, desglosada por segmentos, la importancia de cada variable en cada intervalo de IB de la clasificación.

.....6.1.2 Matriz resultante del análisis de Random forest (análisis de todos los árboles posibles).

Tabla 31. Número de clasificaciones correctas de grosor del melanoma obtenido por el algoritmo

	In situ (144)	< 0,8 mm (126)	0,8 – 2 mm (81)	> 2 mm (59)	Suma
In situ	142	5	0	1	148
<0,8mm	2	119	1	0	122
0,8-2mm	0	2	80	0	82
>2mm	0	0	0	58	58
Suma	144	126	81	59	410

Coefficiente Gamma Goodman-Kruskal: 0,993. Error std : 0,007. CI: 0,98-1.

Observamos que el algoritmo proporciona una clasificación muy buena.

.....6.1.3 Árbol.

Como se explicó en el apartado de material y métodos, se realizó la construcción del árbol con 300 melanomas, y el resto de los casos nos sirven como prueba para realizar el ajuste (110 casos).

En la Figura 50 se representa el árbol de decisiones resultante para el IB segmentado según la clasificación AJCC 2017, reagrupando los melanomas de mayor grosor en un solo grupo con IB > 2 mm, como ya se explicó anteriormente. Es importante tener en cuenta que para el análisis y la realización de este árbol se ha realizado una agrupación de los vasos en horquilla, sacacorchos y glomerulares en una misma etiqueta de valor dentro de la variable “tipo de estructura vascular predominante”.

- Clasificación de la variable IB en la muestra de entrenamiento Número de casos por segmento de IB para la construcción del árbol (n=300):

Segmento	In situ	< 0,8 mm	0,8 – 2 mm	> 2 mm	Suma
Número de casos	103	91	60	46	300

- Clasificación de la variable IB en el set de prueba con el resto de las observaciones, en el que vamos a comprobar el ajuste del modelo. Número de casos por segmento de IB en la muestra test:

Segmento	In situ	< 0,8 mm	0,8 – 2 mm	> 2 mm	Suma
Número de casos	41	35	21	13	110

Matriz de prueba

Ahora vamos a comprobar cómo funciona el modelo. Esta es la matriz resultante, donde los aciertos aparecen en la diagonal.

	In situ	< 0,8 mm	0,8 – 2 mm	> 2 mm	Suma
In situ	21	20	0	0	41
<0,8mm	11	22	2	0	35
0,8-2mm	1	8	10	2	21
>2mm	0	2	3	8	13
Suma	33	52	15	10	110

Coefficiente Gamma Goodman-Kruskal:-0,796. Error std : 0,057. CI: 0,684-0,904.

Número de aciertos totales: 61/110= 55%.

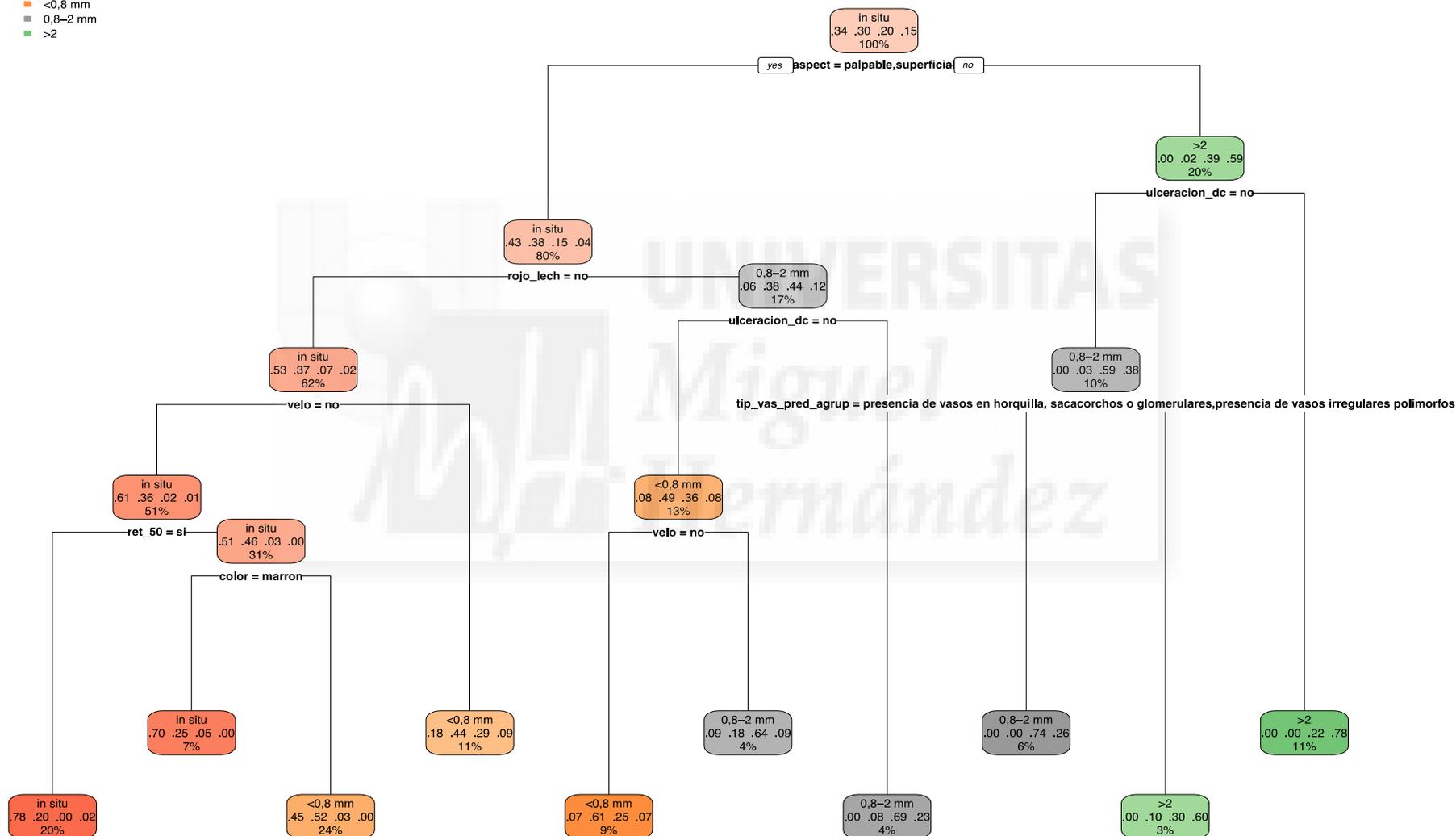
Numero de aciertos por segmento del IB:

- MIS: $21/41 = 51,21\%$
- IB < 0,8 mm = $22/35 = 62,85 \%$
- IB 0,8 – 2 mm = $10/21 = 47,62 \%$
- IB > 2 mm = $8/13 = 61,53 \%$



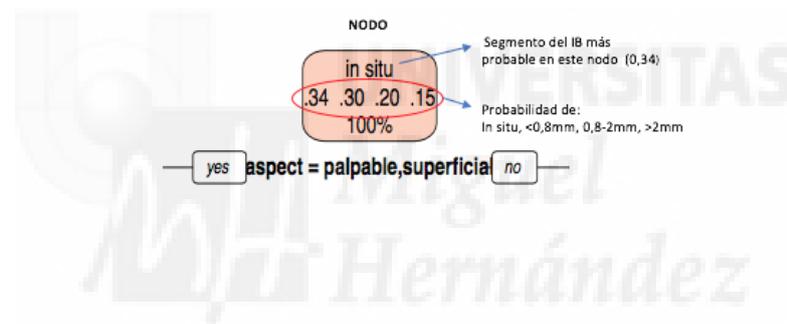
Figura 50. Representación del árbol de decisiones para estimación del IB segmentado según la clasificación de la AJCC versión 2017, a partir de criterios clínicos y dermatoscópicos

- in situ
- <0,8 mm
- 0,8–2 mm
- >2

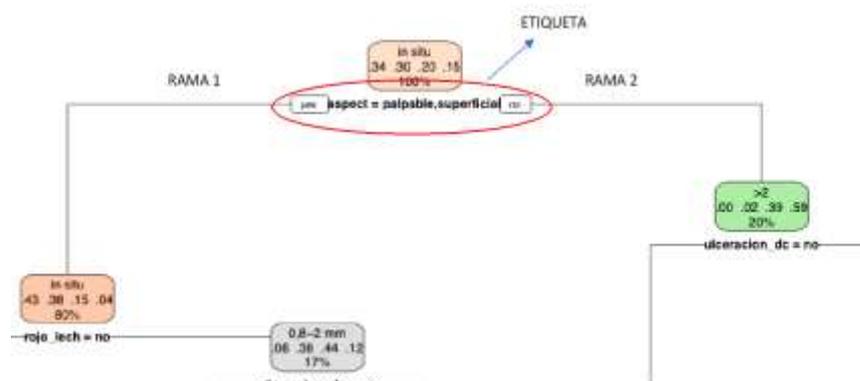


A continuación se describirán las instrucciones para la correcta interpretación del árbol de decisiones.

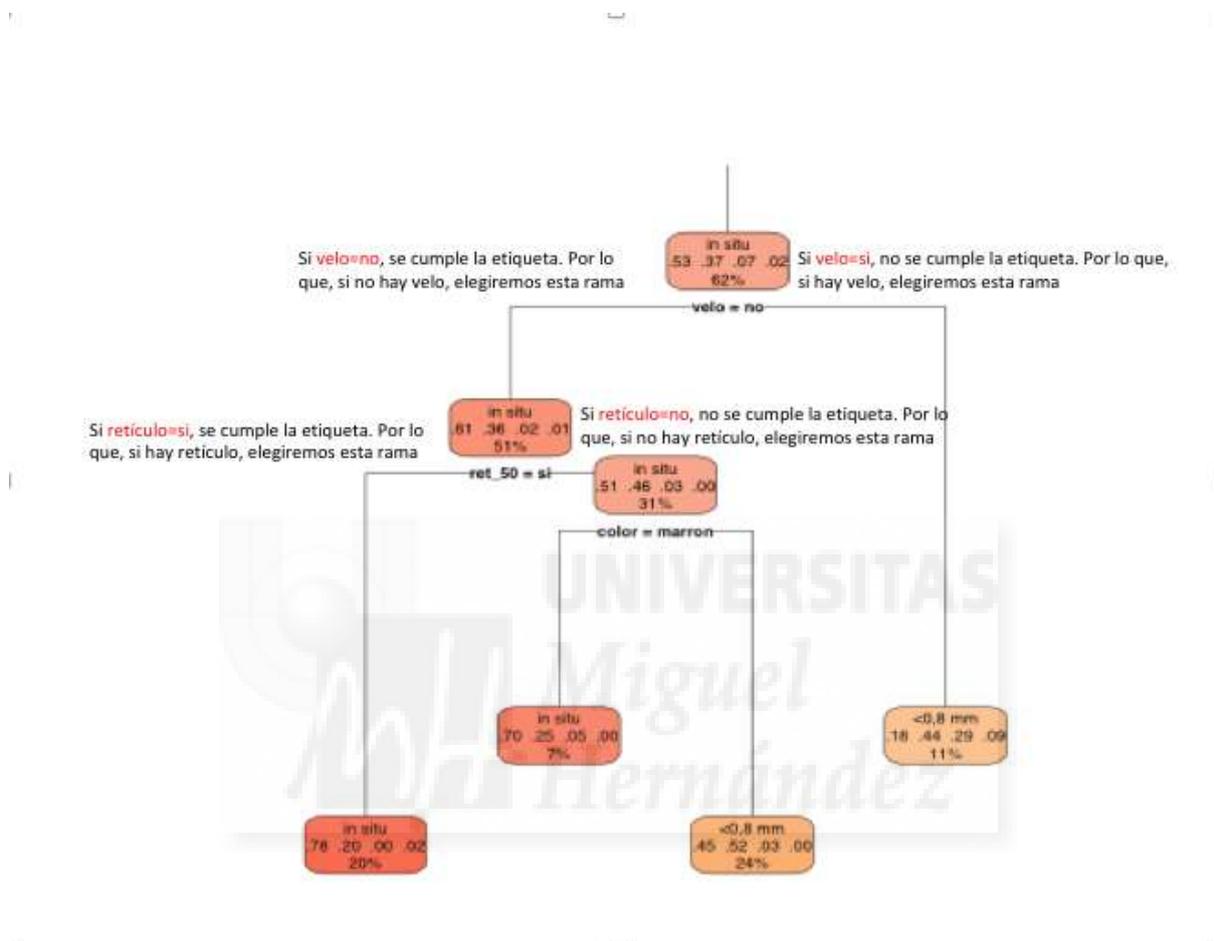
Cada recuadro (nodo) presenta 4 valores correspondientes de izquierda a derecha a los 4 intervalos en los que se ha dividido el IB (in situ, < 0,8 mm, 0,8 – 2 mm, > 2 mm). Estos 4 valores representan la probabilidad de clasificación en cada uno de esos segmentos del IB que tiene el melanoma si hemos escogido, en el proceso de selección, el nodo en cuestión. En cada nodo, encima de los valores, se especifica explícitamente, el segmento que tiene más probabilidad en ese nodo.



Las etiquetas son las variables clínicas y dermatoscópicas, y según su aparición o no en el melanoma que está siendo analizado, dirigirán las decisiones hacia una rama u otra del árbol.



Para la correcta interpretación del árbol, es importante tener en cuenta que las ramas hacia la izquierda del árbol se toman siempre que se cumpla la etiqueta, y viceversa. Abajo se representa con un ejemplo:



Como se puede observar en el árbol de decisiones, las variables clínicas y dermatoscópicas que mejor explican la variabilidad del IB dentro de nuestra muestra y que se han incluido en la construcción del árbol son: el aspecto clínico o palpabilidad de las lesiones, la presencia del color marrón en la imagen clínica de los melanomas, la presencia de ulceración dermatoscópica, presencia de áreas rojo lechosas, presencia de velo azul-gris, presencia de retículo en >50% de la lesión, y presencia de vasos en horquilla, sacacorchos y glomerulares.

Para MIS:

- Melanoma superficial o palpable, SIN áreas rojo lechosas, SIN velo azul-gris, CON retículo en > 50 % de la lesión, tiene una probabilidad del 78 % de tener un IB = 0 (MIS)
- Melanoma superficial o palpable, SIN áreas rojo lechosas, SIN velo azul-gris, SIN retículo en > 50 % de la lesión, CON presencia de color marrón únicamente, tiene una probabilidad del 70 % de tener un IB = 0 (MIS)

Para melanomas con IB < 0,8 mm:

- Melanoma superficial o palpable, SIN áreas rojo lechosas, SIN velo azul-gris, SIN retículo en > 50 % de la lesión, CON presencia de color diferente a marrón, tiene una probabilidad del 52 % de tener un IB < 0,8 mm.
- Melanoma superficial o palpable, SIN áreas rojo lechosas, CON velo azul-gris, tiene una probabilidad del 44 % de tener un IB < 0,8 mm.
- Melanoma superficial o palpable, CON áreas rojo lechosas, SIN ulceración dermatoscópica, SIN velo azul-gris, tiene una probabilidad del 61 % de tener un IB < 0,8 mm.

Para melanomas con IB 0,8 - 2 mm:

- Melanoma superficial o palpable, CON áreas rojo lechosas, SIN ulceración dermatoscópica, CON velo azul-gris, tiene una probabilidad del 64 % de tener un IB entre 0,8 – 2 mm.
- Melanoma superficial o palpable, CON áreas rojo lechosas, CON ulceración dermatoscópica, tiene una probabilidad del 69 % de tener un IB entre 0,8 – 2 mm.

- Melanoma nodular, SIN ulceración dermatoscópica, CON presencia de vasos en horquilla, sacacorchos, glomerulares o polimorfos, tiene una probabilidad del 74 % de tener un IB entre 0,8 – 2 mm.

Para melanomas con IB > 2 mm:

- Melanoma nodular, SIN ulceración dermatoscópica, SIN presencia de vasos en horquilla, sacacorchos, glomerulares o polimorfos, tiene una probabilidad del 60 % de tener un IB > 2 mm.
- Melanoma nodular, CON ulceración dermatoscópica, tiene una probabilidad del 78 % de tener un IB > 2 mm.



.....6.2 Random Forest para la variable IB segmentado según la clasificación AJCC 2009.

A continuación se representarán los cálculos obtenidos de la aplicación del método de Random forest para la variable IB SEGMENTADO SEGÚN LA CLASIFICACIÓN AJCC 2009, reagrupando los melanomas de mayor grosor en un solo grupo con IB > 2 mm, como ya se explicó anteriormente. La tabla de frecuencias de la variables es:

1. In situ: 144
2. < 1 mm: 144
3. 1 mm – 2 mm: 63
4. > 2 mm: 59

.....6.2.1 Evaluación de la importancia de las variables.

Las variables evaluadas según su importancia proporciona los siguientes valores según su peso a la hora de discriminar entre los diferentes IB. A mayor valor en cualquiera de los criterios, más útil es la variable para discriminar. En la Tabla 32 se representan estos datos.

Tabla 32. Estudio del peso de cada variable clínica y dermatoscópica, en el IB.

VARIABLE DERMATOSCÓPICA	MeanDecreaseAccuracy
LOCALIZACIÓN	-0,93
ASPECTO	43,29
COLOR	8,42
PRESENCIA DE >4 COLORES EN LA IMAGEN CLÍNICA	12,60
ASIMETRÍA	-2,11
BORDE IRREGULAR	-4,17
PRESENCIA DE REGRESIÓN CLÍNICA	4,83
PATRÓN GLOBAL DERMATOSCÓPICO	3,86
RETÍCULO ATÍPICO	6,11
RETÍCULO INVERTIDO	-1,68
FALSO RETÍCULO INVERTIDO	-0,86
RETÍCULO ATÍPICO EN >50% DE LA LESIÓN	19,06
RETÍCULO CENTRAL	3,47
RETÍCULO PERIFÉRICO FOCAL	3,06
ESTRUCTURAS CRISTALINAS TÍPICAS	10,24
ESTRUCTURAS CRISTALINAS ATÍPICAS	15,73
GLÓBULOS	3,91
GLÓBULOS CENTRALES	-3,24
GLÓBULOS PERIFÉRICOS	-1,75
PUNTOS	-1,11
ROSETAS	7,12
MANCHAS	7,93
HIPOPIGMENTACIÓN FOCAL	4,40
ESTRUCTURAS VASCULARES	0,66
ESTRUCTURA VASCULAR PREDOMINANTE	6,87
TIPO DE VASO PREDOMINANTE AGRUPADO	7,18
COMBINACION DE ESTRUCTURAS VASCULARES EN UNA MISMA LESION	8,09
TIPO DE REGRESIÓN DERMATOSCÓPICA PRESENTE	2,62
REGRESIÓN EN >50% DE LA LESIÓN	8,72
VELO AZUL-GRIS	11,64
ÁREAS AZULES	8,61
ÁREAS ROJO LECHOSAS	21,14
ÁREAS POLIGONALES GRISES	4,58
PSEUDÓPODOS	2,08
PROYECCIONES	11,07
ULCERACIÓN DERMATOSCÓPICA	24,10

Las variables que más peso tienen en la predicción del IB coinciden con la clasificación de 2017: el aspecto, la presencia de 4 colores o más en la imagen clínica , presencia de retículo en > 50 % de la lesión, la presencia de estructuras cristalinas atípicas, la combinación de estructuras vasculares en la misma lesión, la presencia de velo azul-gris, la presencia de áreas rojo lechosas , las proyecciones y la ulceración dermatoscópica.

En la Tabla 33 se representa cómo influye cada variable en el IB

VARIABLE DERMATOSCÓPICA	In situ	<1mm	1-2mm	>2mm	MeanDecreaseAccuracy
LOCALIZACIÓN	-6,25	2,97	2,46	0,47	-0,93
ASPECTO	23,39	20,87	16,51	36,21	43,29
COLOR	8,47	-3,89	6,16	11,33	8,42
PRESENCIA DE >4 COLORES EN LA IMAGEN CLÍNICA	15,50	-5,21	1,64	10,04	12,60
ASIMETRÍA	1,59	-1,17	-1,58	-2,98	-2,11
BORDE IRREGULAR	-2,67	0,58	-1,30	-6,01	-4,17
PRESENCIA DE REGRESIÓN CLÍNICA	9,63	-3,23	-2,56	1,24	4,83
PATRÓN GLOBAL DERMATOSCÓPICO	2,36	-3,86	5,88	6,73	3,86
RETÍCULO	6,98	-1,00	-4,47	7,61	6,11
RETÍCULO INVERTIDO	0,38	-2,37	-0,64	0,09	-1,68
FALSO RETÍCULO INVERTIDO	1,14	-2,56	-1,21	3,15	-0,86
RETÍCULO ATÍPICO EN >50% DE LA LESIÓN	16,26	4,91	8,96	10,58	19,06
RETÍCULO CENTRAL	0,84	2,54	5,26	5,07	3,47
RETÍCULO PERIFÉRICO FOCAL	3,84	4,77	-1,12	-1,51	3,06
ESTRUCTURAS CRISTALINAS TÍPICAS	7,85	4,66	-0,92	7,25	10,24
ESTRUCTURAS CRISTALINAS ATÍPICAS	22,81	-7,22	3,01	4,72	15,73
GLÓBULOS	-0,45	4,67	-2,72	4,63	3,91
GLÓBULOS CENTRALES	-3,73	-1,81	1,11	0,80	-3,24
GLÓBULOS PERIFÉRICOS	-2,52	-1,67	0,06	2,96	-1,75
PUNTOS	-3,65	4,06	-1,79	-3,00	-1,11
ROSETAS	10,85	1,37	0,01	-1,84	7,12
MANCHAS	2,65	8,12	0,83	1,97	7,93
HIPOPIGMENTACIÓN FOCAL	0,43	2,21	1,37	6,06	4,40
ESTRUCTURAS VASCULARES	-2,26	-1,32	7,14	0,87	0,66
ESTRUCTURA VASCULAR PREDOMINANTE	7,83	-5,08	7,59	4,29	6,87
TIPO DE VASO PREDOMINANTE AGRUPADOS	7,44	-6,04	9,04	5,23	7,18
COMBINACION DE ESTRUCTURAS VASCULARES EN UNA MISMA LESION	8,75	-5,52	-2,95	12,26	8,09
TIPO DE REGRESIÓN DERMATOSCÓPICA PRESENTE	5,07	-1,01	-0,93	0,84	2,62
REGRESIÓN EN >50% DE LA LESIÓN	14,09	-4,18	0,96	6,62	8,72
VELO AZUL-GRIS	18,10	-10,23	-1,09	12,45	11,64
ÁREAS AZULES	10,34	1,09	-1,74	0,98	8,61
ÁREAS ROJO LECHOSAS	22,81	-1,29	3,06	12,10	21,14
ÁREAS POLIGONALES GRISES	5,25	6,19	-3,66	1,84	4,58
PSEUDÓPODOS	0,63	1,57	-1,30	4,00	2,08
PROYECCIONES	11,05	5,82	-0,55	2,02	11,07
ULCERACIÓN DERMATOSCÓPICA	17,19	-3,97	-4,35	27,75	24,10

En la tabla se aprecia, desglosada por segmentos, la importancia de cada variable en cada intervalo de IB de la clasificación.

.....6.2.2 Matriz resultante del análisis de Random forest (análisis de todos los árboles posibles).

Para comprobar que el algoritmo ha ajustado correctamente los datos, se selecciona el 80% de toda nuestra muestra como “entrenamiento” y el 20% de toda la muestra para hacer el test.

Tabla 34. Número de clasificaciones correctas de grosor del melanoma obtenido por el algoritmo.

	In situ (144)	< 1 mm (144)	1 – 2 mm (63)	> 2 mm (59)	Suma
In situ	141	4	0	1	146
< 1 mm	3	140	0	0	143
1 – 2mm	0	0	63	0	63
> 2 mm	0	0	0	58	58
Suma	144	144	63	59	410

Coefficiente Gamma Goodman-Kruskal: Gamma: 0,993. Error std : 0,007. CI: 0,97 Observamos que el algoritmo proporciona una clasificación muy buena.

.....6.2.3 Árbol.

Realizamos la estimación del árbol con las primeras 300 observaciones (los primero 300 melanomas), y el resto de los casos nos sirven como prueba para realizar el ajuste (110 casos).

En la Figura 51 se representa el árbol de decisiones resultante para el IB segmentado según la clasificación AJCC 2009, reagrupando los melanomas de mayor grosor en un solo grupo con IB > 2 mm. Es importante tener en cuenta que para el análisis y la realización de este árbol se ha realizado una agrupación de los vasos en horquilla, sacacorchos y glomerulares

en una misma etiqueta de valor dentro de la variable “tipo de estructura vascular predominante”.

- Clasificación de la variable IB en la muestra de entrenamiento Número de casos por segmento de IB para la construcción del árbol (n=300):

Segmento	In situ	< 1 mm	1 – 2 mm	> 2 mm	Suma
Número de casos	103	104	47	46	300

- Clasificación de la variable IB en el set de prueba con el resto de las observaciones, en el que vamos a comprobar el ajuste del modelo. Número de casos por segmento de IB en la muestra test:

Segmento	In situ	< 1 mm	1 – 2 mm	> 2 mm	Suma
Número de casos	41	40	16	13	110

Matriz de prueba

Ahora vamos a comprobar cómo funciona el modelo.

	In situ	< 1 mm	1– 2 mm	> 2 mm	Suma
In situ	22	19	0	0	41
< 1 mm	12	26	1	1	40
1 – 2mm	1	5	7	3	16
> 2 mm	0	2	3	8	13
Suma	35	52	11	12	110

Coefficiente Gamma Goodman-Kruskal-:Gamma: 0,782. Error std : 0,06. CI: 0,664-0,901.

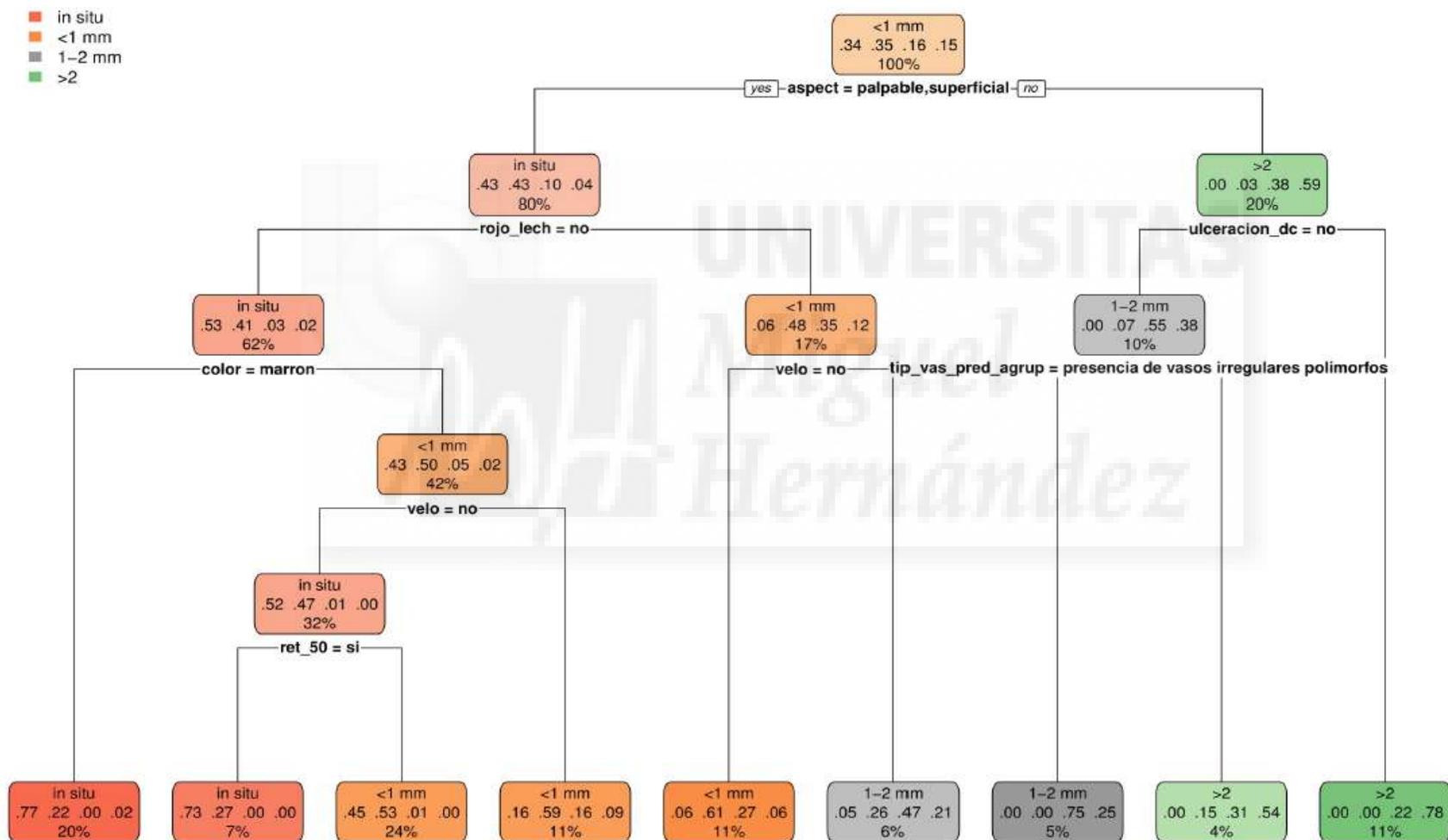
- **Número de aciertos totales: 61/110= 57%**

Numero de aciertos por segmento del IB:

- MIS = $22/41 = 53,65 \%$
- IB < 1 mm = $22/35 = 65 \%$
- IB 1 – 2 mm = $10/21 = 43,75 \%$
- IB > 2 mm = $8/13 = 61,53 \%$



Figura 51. Representación del árbol de decisiones para estimación del B segmentado según la clasificación de la AJCC versión 2009, a partir de los criterios clínicos y dermatoscópicos



La explicación de los resultados de este árbol es prácticamente equiparable a la descripción del árbol resultante para la clasificación del IB de la AJCC de 2017, ya que se incluyen las mismas variables clínicas y dermatoscópicas en ambos. Sin embargo, hay cambios sutiles en el orden de las decisiones. Otra diferencia es que en este segundo árbol sólo aparecen los vasos polimorfos como tipo de vaso incluido en el árbol de decisión.

Para MIS:

- Melanoma superficial o palpable, SIN áreas rojo lechosas, CON presencia de color marrón únicamente, tiene una probabilidad del 77 % de tener un IB = 0 (MIS).
- Melanoma superficial o palpable, SIN áreas rojo lechosas, CON presencia de color diferente a marrón, CON retículo en > 50 % de la lesión, , tiene una probabilidad del 73 % de tener un IB=0 (MIS).

Para melanomas con IB < 1 mm:

- Melanoma superficial o palpable, SIN áreas rojo lechosas, CON presencia de color diferente a marrón, SIN velo azul-gris, SIN retículo en > 50 % de la lesión, , tiene una probabilidad del 53 % de tener un IB < 1 mm.
- Melanoma superficial o palpable, SIN áreas rojo lechosas, CON presencia de color diferente a marrón, CON velo azul-gris, tiene una probabilidad del 59 % de tener un IB < 1mm.
- Melanoma superficial o palpable, CON áreas rojo lechosas, SIN velo azul-gris, tiene una probabilidad del 61 % de tener un IB < 0,8 mm.

Para melanomas con IB 1 – 2 mm:

- Melanoma superficial o palpable, CON áreas rojo lechosas, CON velo azul-gris, tiene una probabilidad del 47 % de tener un IB entre 1 – 2 mm.
- Melanoma nodular, SIN ulceración dermatoscópica, SIN vasos irregulares polimorfos, tiene una probabilidad del 75 % de tener un IB entre 1 – 2 mm.

Para melanomas con IB > 2 mm:

- Melanoma nodular, SIN ulceración dermatoscópica, tiene una probabilidad del 54 % de tener un IB > 2 mm.
- Melanoma nodular, CON ulceración dermatoscópica, tiene una probabilidad del 78 % de tener un IB > 2 mm.



7 Etapa 6. Estudio de regresión logística. Cálculo de OR de las variables clínicas y dermatoscópicas para la predicción del índice de Breslow.

.....7.1 Modelo para caracterizar a los melanomas in situ (MIS) frente a los melanomas invasores.

En las Tablas 35 y 36 se representan los modelos obtenidos del análisis. Los valores de OR > 1 indican mayor riesgo de ser un melanoma invasor. Las variables con OR < 1 indican mayor probabilidad de que el melanoma sea in situ.

Tabla 35. Modelo inicial.

Variable	Parametro	OR	p.valor
(Intercept)	15.786	7172759.262	0.981
Aspecto palpable	-16.199	0.000	0.981
Aspecto superficial	-16.343	0.000	0.981
Color Rosado	17.328	33544535.907	0.995
Color negro	0.044	1.045	0.969
Color policromo	0.711	2.036	0.037
Cuatro colores	0.694	2.003	0.189
Regresión clínica	0.341	1.406	0.381
Reticulo	-0.164	0.849	0.702
Reticulo en >50% de la lesion	-0.814	0.443	0.020
Crisálidas atípicas	1.404	4.073	0.043
Presencia de vasos arboriformes	-0.143	0.867	1.000
Presencia de vasos en horquilla	0.027	1.028	0.984
Presencia de vasos en sacacorchos	0.003	1.003	0.997
Presencia de vasos glomerulares	15.600	5954166.189	0.996
Presencia de vasos irregulares polimorfos	-0.040	0.960	0.923
Presencia de vasos puntiformes	-0.094	0.910	0.835
Hipopigmentación focal	0.055	1.057	0.882
Regresión en >50% de la lesion	-0.884	0.413	0.027
Velo	0.475	1.608	0.316
Áreas azules	0.280	1.323	0.378
Áreas rojo lechosas	1.296	3.654	0.010
Ulceración	1.250	3.489	0.290

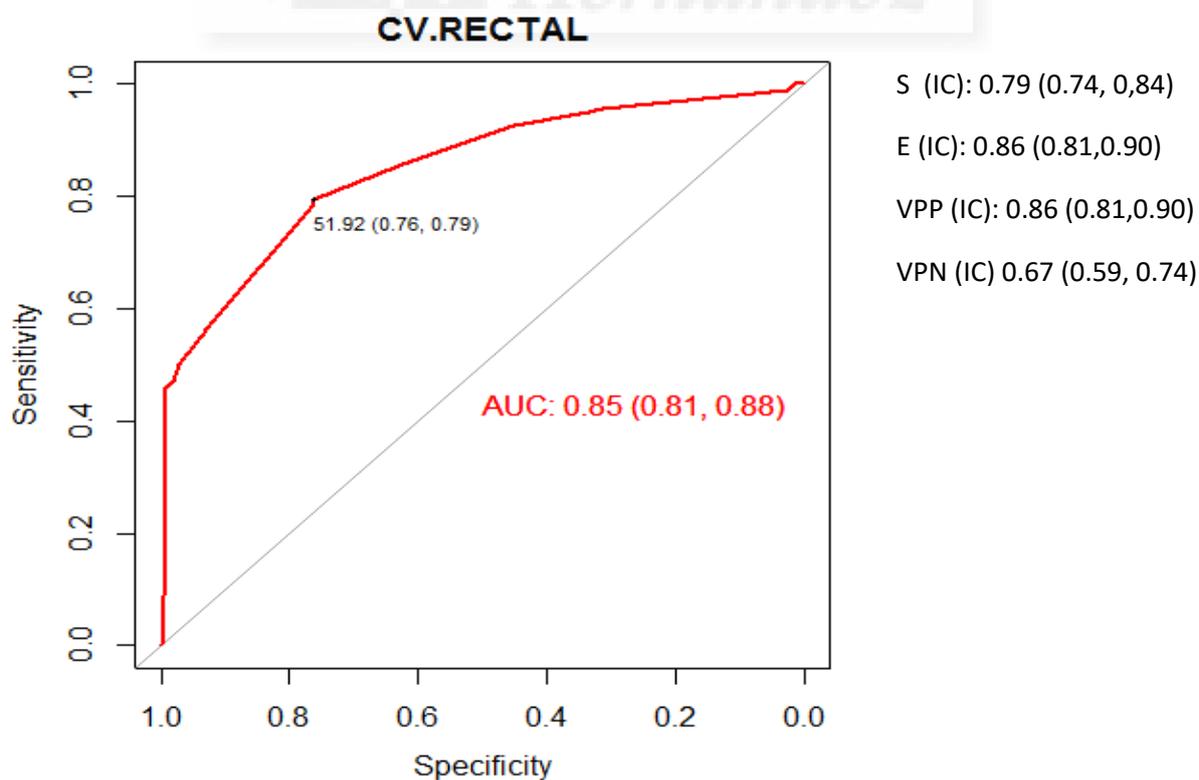
Tabla 36. Modelo seleccionado y OR de las variables del modelo.

	IC de OR					
	β	Error de β	OR	L.Inferior	L.Superior	p
Constante	0,221	0.273	0.801	0.4688425	1.3678785	0.416
Policromo	1,115	0.303	3.050	1.6826655	5.5269763	0.000
Retículo en >50% de la lesión	1,270	0.317	0.281	0.1510028	0.5227030	0.000
Regresión en >50% de la lesión	1,187	0.315	0.305	0.1645308	0.5664446	0.000
Áreas rojo lechosas	1,943	0.419	6.978	3.0686565	15.8665236	0.000
Crisálidas atípicas	2,148	0,619	8.565	2.5433956	28.8442433	0.001

Contraste Hosmer-Lemeshow: **0.4402896** por lo que el modelo es adecuado.

Residuos de Pearson. Solo 23 casos lo superan

Curva ROC



.....7.2 Modelo para caracterizar a los melanomas con IB menor de 0.8 mm frente a los melanomas con IB igual mayor de 0.8 mm.

En las Tablas 37 y 38 se representan los modelos obtenidos del análisis. Los valores de OR > 1 indican mayor riesgo de ser un melanoma con IB \geq 0,8 mm. Las variables con OR < 1 indican mayor probabilidad de que el melanoma tenga un IB < 0,8 mm.

Tabla 37. Modelo inicial.

Variable	parametro	Odss.Ratio	p.valor
(Intercept)	2.088	8.071	0.108
Aspecto palpable	-4.674	0.009	0.000
Aspecto superficial	-5.851	0.003	0.000
Color Rosado	1.499	4.478	0.338
Color negro	-14.957	0.000	0.993
Color policromo	-0.008	0.992	0.990
Regresión _clinica	-0.134	0.875	0.791
Reticulo	-0.104	0.901	0.827
Retículo en >50% de la lesion	-0.141	0.869	0.826
Crisalidas atípicas	0.640	1.896	0.187
Presencia de vasos arboriformes	13.128	502964.937	0.993
Presencia de vasos en horquilla	-0.675	0.509	0.527
Presencia de vasos en sacacorchos	1.338	3.811	0.074
Presencia de vasos glomerulares	1.206	3.341	0.372
Presencia de vasos irregulares polimorfos	0.302	1.353	0.540
Presencia de vasos puntiformes	-1.012	0.364	0.360
Hipopigmentación focal	-0.088	0.916	0.857
Regresión en >50% de la lesion	0.387	1.473	0.476
Velo	1.099	3.002	0.033
Areas azules	0.341	1.406	0.549
Areas rojo lechosas	1.692	5.429	0.000
Ulceracion	1.275	3.577	0.033
Glóbulos	0.061	1.063	0.887

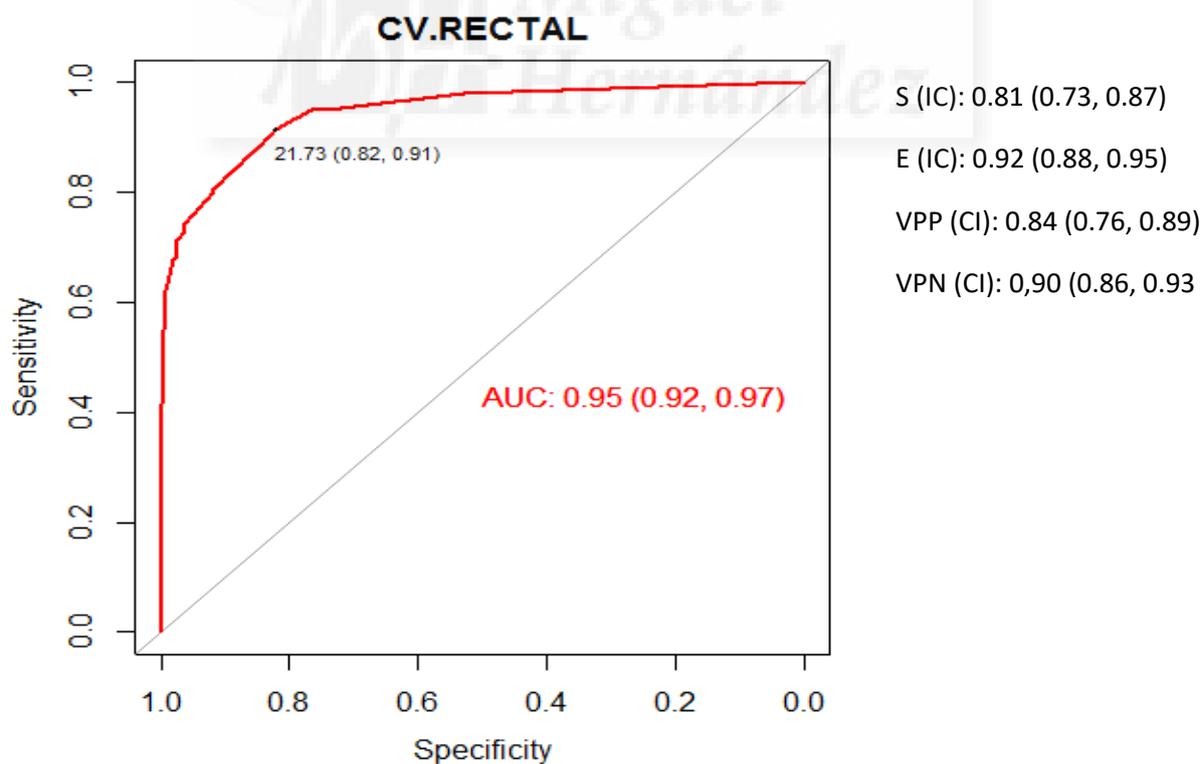
Tabla 38. Modelo seleccionado y OR de las variables del modelo

	β	Error de β	OR	IC de OR		p
				L.Inferior	L.Superior	
Constante	2.598	1.031	13.433	1.7778389	101.4991805	0.012
Aspecto palpable	-4.995	1.058	0.007	0.0008508	0.0538740	0.000
Aspecto superficial	-6.213	1.088	0.002	0.0002375	0.0169098	0.000
Áreas rojo lechosas	2.274	0.380	9.714	4.6123249	20.4567233	0.000
Ulceración	1.174	0.548	3.235	1.1044747	9.4733301	0.032
Velo	1.458	0.393	4.299	1.9865193	9.3055370	0.000

Contraste Hosmer-Lemeshow: **0.9847478** por lo que el modelo es adecuado.

Residuos de Pearson. Solo 9 casos lo superan.

Curva ROC



.....7.3 Modelo para caracterizar a los melanomas con IB menor o igual de 2 mm frente a los melanomas con IB mayor de 2 mm.

En las Tablas 36 y 37 se representan los modelos obtenidos del análisis. Los valores de OR >1 indican mayor riesgo de ser un melanoma con IB > 2 mm. Las variables con OR < 1 indican mayor probabilidad de que el melanoma tenga un IB ≤ 2 mm.

Tabla 38. Modelo inicial.

Variable	parametro	Odss.Ratio	p.valor
(Intercept)	-1.309	0.270	0.319
Aspecto palpable	-2.171	0.114	0.000
Aspecto superficial	-2.985	0.051	0.001
Color Rosado	-0.589	0.555	0.754
Color negro	-14.928	0.000	0.996
Color policromo	0.716	2.047	0.536
Regresión clinica	0.164	1.179	0.764
Reticulo	-0.796	0.451	0.102
Retículo en >50% de la lesion	-0.266	0.766	0.819
Crisalidas_atípicas	0.556	1.744	0.251
Presencia de vasos arboriformes	2.045	7.726	0.144
Presencia de vasos en horquilla	-1.062	0.346	0.495
Presencia de vasos en sacacorchos	0.854	2.350	0.362
Presencia de vasos glomerulares	-16.567	0.000	0.995
Presencia de vasos irregulares polimorfos	-0.143	0.867	0.814
Presencia de vasos puntiformes	-14.421	0.000	0.989
Hipopigmentacion focal	0.246	1.279	0.659
Regresión de >50% en la lesion	-0.936	0.392	0.222
Velo	0.929	2.531	0.114
Areas azules	-0.553	0.575	0.428
Areas rojo lechosas	-0.159	0.853	0.776
Ulceracion	1.587	4.891	0.002
Glóbulos	0.491	1.634	0.306

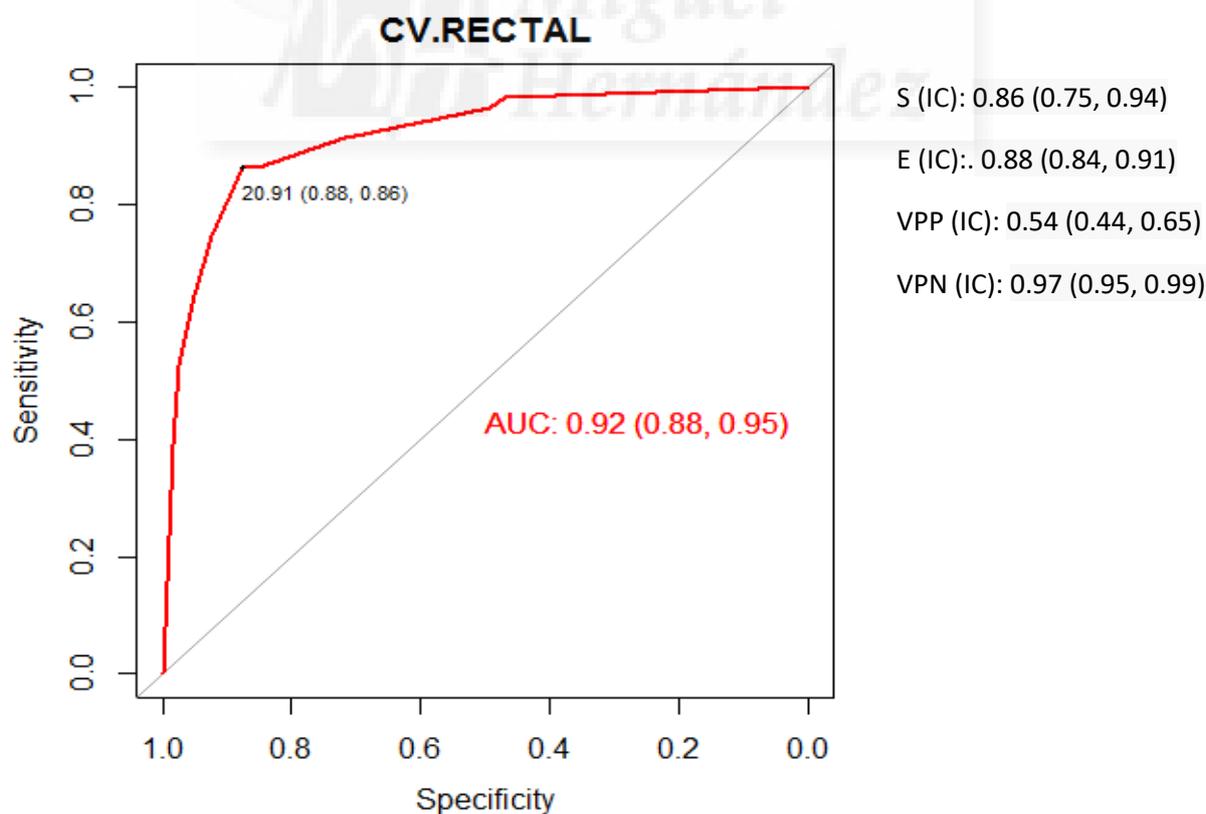
Tabla 39. Modelo seleccionado y OR de las variables del modelo.

	IC de OR					
	β	Error de β	OR	L.Inferior	L.Superior	p
Constante	-0.944	0.360	0.389	0.1920102	0.7879824	0.009
Aspecto palpable	-2.477	0.410	0.084	0.0376076	0.1876947	0.000
Aspecto superficial	-3.670	0.782	0.025	0.0054985	0.1180237	0.000
Velo	0.913	0.406	2.493	1.1236032	5.5292415	0.025
Ulceración	1.590	0.405	4.902	2.2134278	10.8579426	0.000

Contraste Hosmer-Lemeshow: **0.9998709** por lo que el modelo es adecuado.

Residuos de Pearson. Solo 14 casos lo superan.

Curva ROC.



8 Etapa 7. Segunda validación del algoritmo de predicción del índice de Breslow creado por el árbol de decisión con una muestra adicional de melanomas.

.....8.1 Comprobación del árbol según la clasificación AJCC 2017.

Construimos el árbol con los 410 datos que disponemos y posteriormente sometemos el árbol a prueba con 106 melanomas nuevos.

Segmento	In situ	< 0,8 mm	0,8 – 2mm	> 2 mm	Suma
Número de casos	20	51	20	15	106

Matriz de prueba

Ahora vamos a comprobar cómo funciona el modelo.

	In situ	< 0,8 mm	0,8 – 2 mm	>2 mm	Suma
In situ	15	5	0	0	20
<0,8 mm	27	22	2	0	51
0,8 – 2 mm	3	11	5	1	20
> 2 mm	0	1	3	11	15
Suma	45	39	10	12	106

Coefficiente Gamma Goodman-Kruskal- Gamma: 0,817. Error std : 0,06. CI: 0,7-0,935

Número de aciertos: 53/106=50%

Numero de aciertos por segmento del IB:

- **MIS: 15/20=75%**
- **IB < 0,8 mm: 22/51=43%**
- **IB 0,8 – 2 mm = 10/21=25%**
- **IB > 2 mm=8/13=73%**

.....8.2 Comprobación del árbol según la clasificación AJCC 2009.

Construimos el árbol con los 410 datos que disponemos y posteriormente sometemos el árbol a prueba con 106 melanomas nuevos

Segmento	In situ	< 1 mm	1 – 2mm	> 2 mm	Suma
Número de casos	20	62	9	15	106

Matriz de prueba

Ahora vamos a comprobar cómo funciona el modelo.

	In situ	< 1 mm	1 – 2 mm	>2 mm	Suma
In situ	15	5	0	0	20
< 1 mm	28	32	2	0	62
1 – 2 mm	0	3	5	1	9
> 2 mm	0	2	2	11	15
Suma	43	42	9	12	106

Coefficiente Gamma Goodman-Kruskal-: Gamma: 0,871. Error std : 0,052. CI: 0,77-0,972.

Número de aciertos: 63/106=59%

Numero de aciertos por segmento del IB:

- **MIS: 15/20=75%**
- **IB < 1 mm: 32/62=52%**
- **IB 1 – 2 mm=5/9=56%**
- **IB>2mm=8/13=73%**

DISCUSIÓN

1 EL MOTIVO DE LA INVESTIGACIÓN.

El grosor del melanoma, medido mediante el índice de Breslow, es el principal parámetro que guía la actuación clínica en los casos de melanoma¹². Este valor es fundamental para que el médico determine la amplitud de los márgenes quirúrgicos para la exéresis del tumor y la rentabilidad de realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela en cada caso concreto.

Diversos autores han intentado utilizar técnicas para valorar de forma prequirúrgica el grosor del melanoma⁷⁰⁻⁷⁶. Este hecho tendría ventajas interesantes: la priorización de la cirugía en los casos de melanoma más avanzado, la escisión con suficientes márgenes en una sola intervención, y la realización de la BSGC en la misma intervención de exéresis del melanoma, evitando la alteración del drenaje linfático de la zona.

La clínica del melanoma, la ecografía cutánea y la dermatoscopia se han postulado como métodos de estimación prequirúrgica del grosor del melanoma cutáneo. La “palpabilidad” de las lesiones (el relieve de las lesiones sobre la superficie cutánea), demostró ser un marcador de profundidad de la invasión, pero en los estudios no demostró un resultado suficientemente fiable por sí mismo como para realizar predicciones con exactitud⁶⁷⁻⁶⁸. La ecografía tampoco se puede utilizar como único método de predicción del IB, ya que tiende a sobreestimar la medición del grosor de los melanomas⁶⁹. Existen un número muy limitado de estudios sobre el papel de la dermatoscopia en la estimación prequirúrgica del grosor tumoral⁷⁰⁻⁷⁶. Argenziano y cols⁷⁰⁻⁷¹, realizaron dos estudios demostrando que la dermatoscopia parecía ser una buena técnica para realizar la predicción prequirúrgica del espesor tumoral, y concluyeron

además, que la suma de ésta técnica con el aspecto clínico de “palpabilidad” de las lesiones, aumentaba la capacidad predictiva del grosor tumoral con respecto a las dos técnicas diagnósticas por separado⁷¹.

Nosotros hemos querido contribuir en el estudio del papel de la dermatoscopia como técnica de estimación fiable del grosor del melanoma, debido a la escasez de información disponible a este respecto y a la gran utilidad que podría tener esta sencilla y fiable técnica, en la toma de decisiones en la práctica clínica habitual.

2 DISCUSIÓN DEL MÉTODO.

.....2.1 Viabilidad de proyecto.

La realización de este estudio en nuestro ámbito era factible puesto que en el Hospital General Universitario de Alicante (HGUA) disponemos de una Unidad de Lesiones Pigmentadas dónde se atiende un volumen elevado de pacientes con melanoma. El responsable de esta Consulta es el Dr. José Bañuls, es especialista en Dermatología y experto en dermatoscopia. Se dispone del instrumental necesario para recoger imágenes clínicas y dermatoscópicas de calidad, además de un archivo central de imágenes y un ordenador con unas características técnicas apropiadas para su correcta visualización. Asimismo, el Dr. Pedro Zaballos, experto internacional en dermatoscopia y codirector de este estudio, aportaba su dilatada experiencia para llevar a cabo esta tesis doctoral.

.....2.2 Consistencia del proceso de recogida de datos.

Uno de los principales inconvenientes de la dermatoscopia es que se trata de una técnica que requiere de un entrenamiento previo y que es dependiente del observador. Como hemos comentado anteriormente, los dermatólogos participantes en este proyecto tienen formación en dermatoscopia. Sin embargo, dada la complejidad del proceso de recogida de datos y la posible variabilidad interobservador según se ha demostrado en publicaciones previas, antes de comenzar con el núcleo del trabajo, los dos dermatólogos del HGUA encargados de la observación realizaron una primera fase de instrucción para definir los criterios operacionales, en la que fueron necesarias varias sesiones, y un estudio de concordancia para ver si existía una buena correlación intra e interobservador. Finalmente, pese a unos buenos resultados de concordancia y dada la complejidad del proyecto, se decidió que fueran los dos dermatólogos de forma conjunta quienes evaluaran cada una de las imágenes.

.....2.3 Control de sesgos y limitaciones del estudio.

- Todas las imágenes fueron recogidas con instrumentos muy similares (dermatoscopia de luz polarizada, conectada a una cámara compacta digital), de forma que pensamos que no existió sesgo de instrumentalización.
- Se trata de un estudio retrospectivo del que se disponía de información sobre el IB de todas las lesiones. Esto puede influir en la objetividad e interpretación de los criterios dermatoscópicos. Sin embargo, para controlar este posible sesgo, se realizó una segunda validación del algoritmo diagnóstico generado mediante una observación dermatoscópica que fue ciega respecto a los datos histológicos.

- La comparación de nuestros resultados con otros estudios previos de la literatura es difícil debido a la escasez de los estudio, y a la falta de homogeneidad en la terminología (lenguaje metafórico heterogéneo).
- El estudio no incluye melanomas acrales ni tampoco los localizados en la cabeza, por lo que los resultados y conclusiones se circunscriben a las localizaciones de tronco y extremidades (no palmas ni plantas ni subungueal).
-

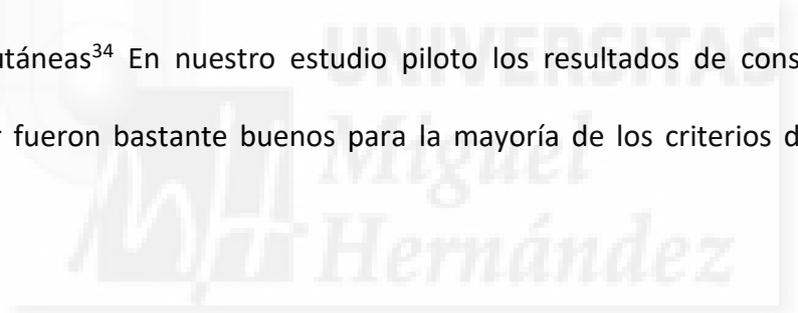
.....2.4 Discusión de los criterios de selección.

Debido a sus peculiaridades anatómicas determinadas localizaciones muestran patrones y características dermatoscópicas que son diferentes a las del resto del cuerpo y, por este motivo, suelen estudiarse en capítulos independientes⁵⁷. Dentro de estas localizaciones especiales se incluyen el aparato ungueal, las palmas y las plantas, la cara y las mucosa⁵⁷. En la cara, donde no existen procesos interpapilares o bien estos son mínimos, apenas podemos observar algunos criterios altamente específicos de las lesiones melanocíticas de otras localizaciones, tales como el retículo pigmentado⁵⁷. Por este motivo, decidimos incluir únicamente las lesiones en tronco y extremidades y excluir las lesiones en localizaciones que presentan sus peculiaridades dermatoscópicas especiales.

3 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

.....3.1 Etapa previa: Estudio piloto.

La concordancia en dermatoscopia es uno de los temas importantes de debate entre los expertos mundiales en dermatoscopia que han realizado reuniones de consenso que analizan las concordancias intra e interobservador para establecer los criterios dermatoscópicos que nos permitan un correcto diagnóstico dermatoscópico. Así el "*Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet*" (CNMD) se organizó en 2003 para investigar la reproducibilidad y la validez de los diferentes algoritmos diagnósticos y criterios dermatoscópicos aislados que existían hasta ese momento para el diagnóstico de las lesiones pigmentadas cutáneas³⁴ En nuestro estudio piloto los resultados de consistencia intra e interobservador fueron bastante buenos para la mayoría de los criterios dermatoscópicos analizados.



.....3.2 Etapa 1. Estudio descriptivo global.

.....3.2.1 Variables clínicas.

Edad.

La edad media de los pacientes en nuestro estudio fue de 56,5 años, y la mediana de 56,4 años. La edad de nuestros pacientes se asimila a la publicada en otros estudios clínico-patológicos ⁷⁷⁻⁷⁸. Hay que tener en cuenta que en nuestro estudio no incluimos léntigos malignos faciales, que suelen aparecer en pacientes de edad más avanzada. En el estudio de Ciudad- Blanco y cols⁷⁹, sobre una serie de 200 melanomas en el que se incluyó una serie amplia de léntigos malignos, la edad media fue superior, de 63,09 años.

Sexo.

Del total de la muestra, el 49,5 % (n = 203) de los pacientes eran mujeres y el 50,5 % (n = 207) eran hombres. En la mayoría de los registros de melanoma mundiales de manera tradicional, se ha puesto de manifiesto una mayor incidencia de melanoma en mujeres⁸⁰. Sin embargo, nuestro estudio se asemeja a los nuevos registros en Estados Unidos, con un cambio de tendencia con una tasa igual de aparición en hombres que en mujeres⁸¹.

Localización.

En cuanto a la localización anatómica de las lesiones, la mayoría de las lesiones recogidas en nuestro estudio se localizaron en espalda (32,4 % ; n = 174), seguida de la localización en extremidades superiores (24,1 % ; n = 9), extremidades inferiores (16,8 %; n = 69), tórax (9,5 %; n = 39), abdomen (5,4 %; n = 22), y por último cuello (1,7 %; n = 7). Es muy importante remarcar en este punto que hemos excluido la localización facial, una localización muy frecuente de aparición de melanoma. En la mayoría de estudios se ha descrito que las

localizaciones más frecuentes de melanoma son el tronco en los varones y las piernas en las mujeres⁷⁶.

Aspecto clínico de las lesiones.

Según su aspecto clínico, los melanomas planos superficiales fueron los más frecuentes (43,2 %; n = 177), seguidos por los palpables (37,8 %; n = 155) y por último los nodulares (19 % ;n = 78). En el estudio de Argenziano y cols.⁷¹, incluyeron un total de 122 melanomas y encontraron una proporción similar a la nuestra, con un 41 lesiones planas (33,6 %), 47 palpables (38,5 %) y 34 nodulares (27,8 %).

Los melanomas de dos o más colores (policromos) (75,4 % ;n = 309) y los de color marrón (22,2 %;n = 91) predominaron claramente en nuestra muestra con respecto a los melanomas de color negro (1,2 %; n = 50), o de color rosado (1,2 %;n = 5). El 25,9 % (n = 106) de los melanomas presentaban la combinación de cuatro o más colores en la misma lesión. En el estudio de Salopeck y cols.⁸², la presencia de 3 colores aparecía en el 100 % de los melanomas y en el 87 % de los nevos atípicos, encontrando que la presencia de 4 o más colores es un valor predictivo estadísticamente significativo de melanoma.. En el estudio de Ciudad-Blanco y cols.⁷⁹ , encuentran que el 44,5 % de los melanomas presentaban 4 o más colores.

Casi todos los melanomas presentaban asimetría estructural (97,8 %;n = 401) y los bordes irregulares (93,4 %;n = 383). Se pudo observar regresión en la imagen clínica en el 48% (n = 197) de los pacientes.

.....3.2.2 Variables dermatoscópicas.

Se han recogido todas las variables que aparecen en la mayoría de los estudios dermatoscópicos de lesiones pigmentadas. Además, durante el estudio dermatoscópico de las

lesiones hemos detectado algunas variantes de las estructuras dermatoscópicas ya descritas como el retículo invertido y las crisálidas, que hemos denominado “falso retículo invertido” y las “estructuras cristalinas atípicas”, respectivamente. Estas estructuras, en nuestra opinión, posiblemente no traduzcan los mismos hallazgos histológicos que las originariamente descritas, pero se requieren estudios posteriores para su mejor caracterización. Sin embargo, hemos considerado pertinente incluirlas en este estudio porque podían tener un valor relevante en el grosor tumoral. Las variables dermatoscópicas que aparecieron en más del 50% de las lesiones fueron: retículo pigmentado atípico (77,6 %; n = 318), los puntos (80,5 %, n = 330), la hipopigmentación focal (53,4 % ; n = 219), y las áreas azules (69 %; n = 283). También se encontraban frecuentemente estructuras vasculares (46,8 % ; n = 219) con una clara predominancia de los vasos irregulares polimorfos (63 %; n = 121) sobre los demás tipos de vasos. No podemos comparar la frecuencia de aparición de estas variables con otros estudios de manera global, debido a la heterogeneidad de variables escogidas en cada uno de los estudios publicados.

El patrón global dermatoscópico más frecuente fue el multicomponente (44,9 %; n = 184), seguido por reticular (34,1 %; n = 140) y el inespecífico (16,6 %; n = 68). Los patrones globular y en estallido solo se observaron en el 2,2 % de los casos cada uno de ellos, respectivamente. Nuestro resultado coincide con el estudio de De Troya y cols.⁸³, en el que el patrón multicomponente fue el más frecuente. Hay que tener en cuenta el impacto que puede suponer sobre la frecuencia de aparición de los patrones de nuestra serie, el no haber incluido patrones típicos de otras localizaciones como el pseudoretículo facial o el patrón paralelo de las localizaciones acrales.

.....3.2.3 Variables histológicas.

La media del IB de los melanomas fue de 0,98 mm y la mediana de esta variable se situó en el valor 0,41 mm. El 70,2 % de las lesiones tuvieron un espesor tumoral de < 1 mm. Nuestro estudio corrobora la tendencia a la baja del IB en el momento del diagnóstico con un aumento en la proporción de melanomas menores de 1 mm en los últimos años en comparación a la década de los ochenta, como han descrito previamente otros autores ⁸⁴⁻⁸⁵.

El tipo histológico de melanoma más frecuente en nuestra serie fue el MES (85,6 %). Este dato coincide con datos publicados previamente, en los que se detecta la predominancia del MES sobre los otros tipos histológicos. En el Registro Nacional de Melanoma se encontró una frecuencia de aparición de este tipo histológico del 62,6 %⁸⁴. De nuevo hay que tener presente que no hemos incluido melanomas de localizaciones acrales ni en cabeza (se han despreciado el elevado número de léntigos malignos faciales), lo que podría explicar el número más elevado de MES de nuestra serie.

La gran mayoría de las lesiones en nuestro estudio no estaban ulceradas histológicamente (87,8 %; n = 360), ni presentaban nevus melanocíticos asociados (64,4 %; n = 264). Aproximadamente un 30 % de las lesiones presentaron 1 o más mitosis y regresión en la histología. En el Registro nacional de melanoma de nuestro país⁸⁴ sólo el 20,6 % de los pacientes presentaban ulceración del tumor en el momento del diagnóstico.

.....3.3 Etapa 2. Establecer si existe asociación entre el índice de Breslow y el resto de las variables (clínicas, epidemiológicas, dermatoscópicas e histológicas).

.....3.3.1 Estudio del IB con las variables clínicas y epidemiológicas.

La edad mostró una correlación positiva y estadísticamente significativa con el IB (coeficiente de correlación de Spearman de 0,168; $p = 0,010$). No hubieron diferencias estadísticamente significativas entre la mediana del IB entre hombres y mujeres, que fue de 0,42 y 0,40 mm, respectivamente ($p = 0,982$). En el estudio de Kindem y cols.⁸⁶, el objetivo fue identificar las diferencias en la presentación clínica y la supervivencia en el melanoma cutáneo entre hombres y mujeres en una población española estratificada por edad. Después de ajustar por localización anatómica las variables IB, tasa mitótica y presencia de ulceración, no mostraron diferencias entre hombres y mujeres en ninguno de los tres grupos de edad. Este dato contrasta con los datos del Registro Nacional⁸⁴, y la serie de casos de Ciudad Blanco y cols.⁷⁹, en los que encuentran un mayor espesor tumoral en los varones. En concreto, Ríos y cols.⁸⁴ observaron que en promedio los hombres tenían un IB 0,387 mm mayor que las mujeres (IC 95 %: 0,264 a 0,511). En los hombres el IB fue de 2,19 mm (IC 95%: 2,09 a 2,28). En las mujeres el IB fue de 1,80 mm (IC 95%: 1,72 a 1,88).

En cuanto a la localización anatómica, el menor IB lo hemos encontrado en los melanomas situados en tórax y abdomen, con una mediana de IB de 0 mm y 0,15 mm respectivamente. Le sigue espalda (0,3 mm), cuello y extremidades superiores (0,5 mm en ambos), y el mayor IB se registró en melanomas localizados en extremidades inferiores (0,61 mm) ($p = 0,031$) Una vez más, hay que puntualizar que nosotros no hemos incluido los melanomas acrales ni los de localización en cabeza en este trabajo. Grange y cols.⁸⁷, encontraron que los melanomas situados en la cabeza, cuello y miembros eran más propensos a presentarse “muy gruesos”,

de IB ≥ 3 mm, con respecto a otras localizaciones incluyendo el tronco. Comentan en el propio artículo que se trata de un resultado paradójico, ya que tanto la región de cabeza como de cuello y los miembros inferiores son áreas que están descubiertas y fácilmente visibles por el paciente y por las personas con las que se relacionan, al contrario de lo que sucede con la espalda.

En cuanto al aspecto clínico de los melanomas, los dividimos según su capacidad de producir un “relieve” sobre la superficie cutánea en superficiales, palpables y nodulares. Como era de esperar, los melanomas tenían un IB mayor cuanto más relieve producían sobre la superficie cutánea: los superficiales presentaron una mediana de IB de 0mm, los palpables de 0,6mm y los nodulares de 2,25 mm ($p < 0,001$). Este hecho ya fue comprobado por Taylor y Hughes⁶⁷, que estudiaron y siguieron 163 pacientes tratados durante un período de 10 años y dividieron los melanomas de su estudio en tres grupos: superficial, palpable, y nodular. Tras el estudio histológico, se demostró que estos grupos clínicos correspondían claramente a intervalos de grosor inferiores o iguales a 0,75 mm, entre 0,76 – 1,49 mm y mayores o iguales a 1,50 mm respectivamente.

Encontramos una relación estadísticamente significativa entre el diámetro de las lesiones clasificado en < 6 mm, entre 6 – 15 mm y > 15 mm y el IB ($p < 0,0001$). La mediana de IB fue mayor a medida que aumentaba el tamaño de las lesiones: los melanomas de < 6 mm presentaron una mediana de IB de 0 mm, los de 6 a 15 mm presentaron una mediana de IB superior de 0,2 mm y los > 15 mm una mediana de IB de 0,7 mm. Este hecho ha sido estudiado por Crocetti y cols.⁸⁸, y en su estudio de 2071 melanomas encontraron una correlación estadísticamente significativa, aunque pequeña, entre el diámetro y IB ($r = 0,39$) ($p < 0,0001$). A pesar de resultar esta variable estadísticamente significativa en el estudio bivariante

decidimos excluirla en análisis posteriores debido al alto número de valores perdidos (162/410) que corresponden aproximadamente al 40 % de la muestra, y a la heterogeneidad de la medición de dicha variable entre los diferentes centros que aportaron casos al estudio.

La presencia de varios colores (4 o más colores en la imagen clínica) se asoció a un IB mucho mayor 1,73 mm, con respecto a las lesiones que no los presentaban (0,2 mm) ($p < 0,0001$). En nuestra serie, el color marrón y el negro se asociaron a un IB menor (IB 0 mm), frente la mediana de IB de los melanomas rosados fue de 1,25 mm, incluso superior a la de los melanomas de dos o más colores (IB 0,6 mm). Estos datos concuerdan con los diferentes estudios que asocian la presencia del color rosado a melanomas de mayor espesor tumoral⁸².



.....3.3.2 Estudio del IB con las variables dermatoscópicas.

.....3.3.2.1 Patrón global e IB.

En nuestro estudio, hemos detectado que la mediana del IB fue mayor en el patrón inespecífico (1,15 mm), seguida del patrón en estallido (0,7 mm), patrón multicomponente (0,6 mm), patrón globular (0,6 mm) y por último, el patrón reticular (0 mm) ($p < 0,0001$).

El patrón inespecífico se describe normalmente en la literatura asociado a los MN y al melanoma lentiginoso acral (MAL). En nuestra serie también fue el patrón global más frecuente en los MN (27,9 %). Por este motivo, se asocia a una mayor mediana de IB. En el estudio de Puig y cols.⁸⁹, se realizó un estudio de 97 melanomas que no habían cumplido criterios dermatoscópicos suficientes para clasificarlos como tales y se habían extirpado por otros motivos. Llegaron a la conclusión de que toda lesión que no podía ser correctamente clasificada con el algoritmo en 2 etapas debía ser considerada sospechosa de melanoma y extirpada en su totalidad. En este estudio se dieron cuenta de que estos melanomas con patrón inespecífico solían presentar un patrón vascular polimorfo y áreas rojo-lechosas.

El patrón en estallido de estrellas fue el segundo que presentó una mediana de IB más alta en nuestro estudio. Este patrón es el más frecuente en las lesiones benignas de los nevus de Reed/Spitz y en las lesiones benignas en crecimiento en los niños. Sin embargo, también es el patrón más frecuentemente descrito en los melanomas spitzoides. Lallas y cols.⁹⁰, realizaron un estudio acerca de la dermatoscopia de los melanomas spitzoides y describieron 3 patrones asociados con éstos: patrón en estallido de estrellas (50,6 %), patrón de vasos punteados distribuidos regularmente (19,3 %) y patrón globular con despigmentación reticular (17 %). En nuestra serie, sin embargo, se presentó en el 100 % de los casos en el MES. En el estudio de

Ciudad- Blanco⁷⁹, el patrón en estallido de estrellas, sin embargo, se presentó independientemente del grosor tumoral.

El patrón multicomponente se ha asociado en nuestra serie a una mediana de IB de 0,6mm. Este tipo de patrón se ha encontrado repartido en todos los tipos histológicos de melanoma. En el estudio de Ciudad Blanco y cols.⁷⁹, encuentran este patrón más asociado a los melanomas invasivos que en los MIS. En el CNMD³⁴ el patrón multicomponente demostró tener la odds ratio más alta para el diagnóstico de melanoma (4,3 con respecto al patrón reticular, de OR 1,1).

El patrón globular se asoció a una mediana de IB de 0,6 mm. Es importante decir que éste patrón es poco frecuente en el melanoma.

El patrón reticular se asoció con una mediana de IB de 0 mm. El patrón reticular se asocia al crecimiento horizontal del melanoma, por eso es más frecuente en melanomas finos y se asocia a los tipos histológicos MES y LMM, no apareciendo en MN. Argenziano y cols.⁹¹ realizaron un estudio de las imágenes recopiladas de 103 melanomas finos para observar los cambios en el patrón de éstos durante una media de unos 20 meses. Al inicio, las lesiones se caracterizaron por un patrón reticular, estructuras de regresión y asimetría. Tras el seguimiento, se dieron cuenta de que estas lesiones experimentaron únicamente cambios sutiles en su retículo y en la simetría de las estructuras dermatoscópicas, definiendo este tipo de melanomas con predominancia de patrón reticular, como melanomas de “crecimiento lento”.

.....3.3.2.2 Retículo e IB.

La presencia de retículo apareció asociada a melanomas con mediana de IB de 0,3 mm ($p < 0,0001$). En nuestra serie, el 91,5 % de los casos de retículo se presentaron en melanomas con un IB < 2 mm y el 73,6 % de esos casos se concentraban en melanomas con IB $< 0,8$ mm. Esta estructura se presentó en la mayoría de los casos en MES y en LMM. En todos los estudios realizados, el retículo es la estructura que aparece con mayor frecuencia en los melanomas, y se manifiesta con una morfología atípica (mayor grosor, distorsión de la malla...). En los melanomas finos, los pequeños cambios en el retículo pueden ser el único marcador de transformación neoplásica⁹¹.

Observamos en nuestra serie que la presencia de retículo en $> 50\%$ de la lesión y la presencia de retículo central se presentaron en melanomas con una mediana de IB de 0 mm ($p < 0,0001$). Este hecho se puede explicar porque esta estructura como ya hemos explicado anteriormente, se asocia a un crecimiento horizontal y lento, y por ello está más asociada a melanomas de menor espesor. Por el contrario, la presencia de retículo periférico en nuestra serie se presentaba en melanomas de mayor grosor con una mediana de IB de 1,75 mm ($p < 0,0001$). Este signo dermatoscópico lo hemos visto asociado a un crecimiento nodular de otra zona de la lesión, que “desplaza el retículo restante” a la periferia. Este hecho fue discutido también en el artículo de Pellacani y cols.⁶⁹, observando la presencia de este retículo periférico asociado a los melanomas de mayor espesor.

.....3.3.2.3 Retículo invertido e IB.

En nuestra serie de melanomas, encontramos el retículo invertido asociado a melanomas con un grosor de 0,83 mm de mediana ($p = 0,003$). El retículo invertido se ve característicamente en nevus de Spitz y en nevus displásicos, pero también este hallazgo es muy demostrativo de

melanoma invasor (95% de especificidad, 22 % de sensibilidad)⁹⁰. Asimismo, se ha descrito asociado a melanomas sobre nevos¹⁰².

En nuestra serie hemos encontrado una variante del típico retículo invertido que hemos denominado “falso retículo invertido”, frecuentemente asociado a melanomas de menor IB que el retículo invertido habitual (mediana de IB = 0,10 mm, $p = 0,016$), y muchas veces en relación a signos dermatoscópicos de regresión. Lozzi y cols.⁵² describieron también un tipo de retículo invertido al que denominaron “despigmentación reticular” en 4 melanomas incipientes (incluso en 1 caso de MIS) en los que no encontraron una histología compatible con la clásicamente descrita en los nevos de Spitz para este hallazgo dermatoscópico. Estos autores encontraron que en el estudio histológico de estos melanomas finos con retículo invertido sólo se podía observar acantosis epidérmica, pero no las crestas elongadas hipomelanóticas de los nevos de Spitz. Skvara y cols.⁹² por su parte, tampoco encontraron diferencias en la presencia de retículo invertido entre nevos melanocíticos y melanomas incipientes. En consonancia con esta observación, hipotetizamos que existen 2 tipos de retículo invertido: un tipo asociado a lesiones invasoras de grosor intermedio, gruesas en nuestro caso con mediana (p25 – p75) de IB de 0,83 mm (0,4 – 1,6 mm) y otro tipo asociado a melanomas finos incipientes asociados a regresión, que hemos denominado “falso retículo invertido” con una mediana (p25 – p75) de IB de 0,10 mm (0 – 0,39 mm) y que por lo tanto posiblemente no traduzcan los mismos hallazgos histológicos. Este hecho deberá ser objeto de otros estudios para su mejor caracterización.

.....3.3.2.4 Estructuras cristalinas e IB.

En nuestro estudio no hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa entre las estructuras cristalinas típicas y el IB ($p = 0,148$). Estas estructuras que únicamente se

pueden distinguir utilizando luz polarizada, se han descrito en una variedad de lesiones incluyendo melanomas, CBC, dermatofibromas, cicatrices de biopsia y nevus melanocíticos. Aunque se postula que corresponden histológicamente con áreas de fibrosis y aumento de colágeno debido a la reacción estromal inducida por el tumor, no se ha llegado a determinar con exactitud esta correspondencia⁵⁴.

En nuestro estudio hemos encontrado una variante diferente de las estructuras cristalinas típicas que no se representan con las típicas líneas finas brillantes blancas que se cruzan perpendicularmente, sino como líneas más gruesas que no se entrecruzan en la mayoría de las ocasiones. Hemos detectado que estas estructuras cristalinas atípicas aparecen fundamente en tumores de mayor grosor, con mediana de IB de 1,44 mm ($p < 0,0001$), y asociadas la mayoría de ocasiones a la presencia de velo azul-gris y a melanomas nodulares. Este hecho deberá ser objeto de otros estudios para su mejor caracterización.

En el estudio de Balagula y cols.⁵⁴, se analizaron las imágenes de un total de 229 melanomas. El conjunto de datos comprendía 119 in situ y 110 Invasivos. Las crisálidas se observaron en 45 melanomas invasores (41 %) y en 20 MIS (17 %) Estas estructuras fueron 3.4 veces más frecuentes en melanomas invasores ($p < 0,0001$), pero en estos tumores de mayor grosor las crisálidas no se asociaron con la presencia de regresión histológica ($p = 0,49$). Esta observación nos puede indicar que existen dos tipos de crisálidas de diferente morfología según su presentación en melanomas de mayor o menor grosor, y que estas variantes no traducen los mismos hallazgos histológicos. Este hecho deberá probarse en otros estudios en el futuro. En el estudio de Shitara y cols.⁹³, las estructuras cristalinas sólo se presentaron en el 10,7 % de MIS, mientras que éstas se presentaron en el 50,7 % de los melanomas invasivos ($p < 0,05$).

La media del IB en melanomas que presentaron estructuras cristalinas fue de 2,28 mm, significativamente mayor que en melanomas sin estructuras cristalinas (0,9 mm) ($p < 0,005$).

.....3.3.2.5 Glóbulos y puntos e IB.

En nuestro estudio no hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre la aparición de glóbulos y puntos, y el IB. Tampoco encontramos ninguna relación con el grosor tumoral cuando distinguimos los glóbulos según su localización central o periférica. Se ha demostrado en varios estudios que la presencia de puntos y glóbulos pueden aparecer tanto en lesiones benignas como malignas, pero los glóbulos o puntos irregulares y de distribución periférica se han asociado más a melanomas⁶¹. En el estudio de Ciudad Blanco y cols.⁷⁹, sin embargo, encontraron una asociación estadísticamente significativa entre los glóbulos y puntos irregulares y los melanomas invasores.

.....3.3.2.6 Rosetas e IB.

La estructura de la roseta es un signo dermoscópico visible bajo luz polarizada, caracterizado por 4 puntos blancos dispuestos como un trébol de 4 hojas. Se trata de una estructura dermatoscópica muy poco descrita en melanomas. Se ha publicado en 2 casos de melanomas hipomelanóticos, y en 2 casos de melanomas pigmentados incipientes⁹⁴. Los autores hipotetizan, sobre la base de una adecuada correlación dermoscópico-confocal-histopatológica, que las rosetas podrían corresponder a los fenómenos ópticos debido a los cambios en la reacción epidérmica superficial y en la acrosiringio⁹⁴. En nuestro estudio de 410 melanomas, hemos encontrado en 29 casos presencia de rosetas (7,1 %), asociadas a melanomas con un IB de 0,71 mm de mediana ($p = 0,041$).

.....3.3.2.7 Manchas de pigmento e IB.

No encontramos una relación estadísticamente significativa entre la presencia de manchas y el grosor tumoral. En varios estudios se ha constatado que la presencia de manchas centrales son más frecuentes en los nevus melanocíticos, y las manchas periféricas irregulares son más frecuentes en melanoma⁹⁵.

.....3.3.2.8 Hipopigmentación focal e IB.

La hipopigmentación se puede deber a la regresión desde el punto histológico, pero nosotros hemos centrado el significado de esta variable en despigmentación que no presentara apariencia de fibrosis cicatricial por regresión, sino debida a la ausencia de células pigmentadas. En nuestra serie de melanomas, hemos encontrado esta estructura dermatoscópica asociada a melanomas de mediana 0,3 mm de IB ($p < 0001$).

Somos conscientes de que la diferenciación de esta variable de otras estructuras hipopigmentadas resulta muy difícil en la práctica, y la comparación con otros estudios resulta imposible por la heterogeneidad de los términos y la falta de descripción precisa de esta variable. Se ha descrito, que cuando se halla en cualquier zona de la lesión, es un signo muy significativo de melanoma invasor, sobre todo si esta despigmentación es irregular, con una especificidad del 92 % y una sensibilidad del 46 % para melanoma invasor⁹⁰.

.....3.3.2.9 Estructuras vasculares e IB.

La presencia de estructuras vasculares se asociaron con una mediana de IB de 0,9 mm ($p < 0,0001$). La mediana del IB variaba según los vasos predominantes: vasos puntiformes (0 mm), vasos en sacacorchos (0,88 mm), vasos glomerulares (1 mm), vasos en horquilla (1 mm), vasos polimorfos (1,2 mm) y los vasos arboriformes (4,52 mm) ($p < 0,0001$). Debido a la dificultad

de diferenciar estas estructuras en concreto, consideramos interesante para el estudio multivariante agrupar en una sola categoría los vasos en sacacorchos, glomerulares y en horquilla, ya que prácticamente se observaban en melanomas de similar grosor (IB 1mm). En el estudio de Argenziano y cols.⁷¹, encontraron también una asociación entre la presencia del patrón vascular atípico y melanomas con IB > 0,75 mm ($p < 0,0001$). En nuestro estudio la combinación de estructuras vasculares en la misma lesión se presentó en melanomas con una mediana de IB de 1,14 mm, pero no podemos realizar comparaciones ya que este hallazgo no lo hemos encontrado en la literatura previa.

Los estudios publicados hasta el momento acerca de la vascularización en el melanoma se han centrado fundamentalmente en los melanomas amelanóticos⁹⁶⁻⁹⁷, ya que en estos tumores es más fácil la identificación de estructuras vasculares y del tipo de vaso, al no ser enmascarados por el pigmento de la lesión. En estos estudios, los vasos que más se han asociado a melanoma, son los vasos puntiformes y los vasos irregulares polimorfos. El melanoma amelanótico / hipomelanótico incipiente de IB < 1 mm, revela vasos punteados que son regulares, y en melanomas de espesor moderado (1 – 2 mm) se encontrarían además de vasos puntiformes, los vasos irregulares polimorfos⁹⁶⁻⁹⁷. En nuestro estudio también hemos encontrado que los vasos más frecuentes en los melanomas con IB < 1 mm son los vasos puntiformes y los vasos polimorfos, por el contrario, se asocian a melanomas invasores con una mediana de IB > 1 mm ($p < 0,0001$).

Otra reflexión importante es que, además de poder ser camufladas en los melanomas más pigmentados, las áreas vasculares pueden desaparecer al comprimir la lesión si se realiza dermatoscopia de contacto. Estos, entre otros motivos, pueden llevar a dificultar la correcta observación de las estructuras vasculares en los melanomas más gruesos. En el CNMD el índice

kappa inter-observador para las estructuras vasculares fue de 0,5. Nosotros tenemos un índice kappa inter-observador de 0,74 para esta estructura dermatoscópica.

.....3.3.2.10 Tipo de regresión presente e IB.

No encontramos una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de regresión presente (blanca, azul, mixta o ausencia de regresión) y el IB ($p = 0,077$). Sin embargo, detectamos una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de regresión dermatoscópica en $> 50\%$ de la lesión apareció asociado a una mediana de IB de 0,2 mm ($p = 0,001$).

Es muy difícil realizar una comparación de nuestros resultados con los de otros estudios ya que en la literatura previa, la regresión se ha descrito utilizando diversos términos y definiciones. La regresión blanca se ha descrito como áreas cicatriciales, áreas despigmentadas, áreas grisáceas, entre otras. La regresión azul ha recibido la nomenclatura de punteado azul-grisáceo, regresión con patrón en “pimienta”, estructuras azules o estructuras blanco-azuladas. Además, estas estructuras con granulado azul se han asociado a melanoma, pero también aparecen en procesos benignos como traducción de la “incontinencia pigmenti” histológica en procesos inflamatorios (un ejemplo típico sería la queratosis liquenoide). Zalaudek y cols.⁹⁸, denominan este signo dermatoscópico como áreas azul-blancas y encuentran esta estructura confusa además de en melanomas, en nevos melanocíticos.

.....3.3.2.11 Velo azul-gris e IB.

En nuestra serie de melanomas, la presencia de velo azul-gris se asoció a melanomas con una mediana de IB de 1,3 mm ($p < 0,0001$). El velo fue mucho más frecuente en melanomas invasores, detectándose únicamente en el 9,2 % de los casos en MIS. Este hecho coincide con

estudios previos, en los que se constata que el velo azul-gris se asocia con una especificidad del 97 % y una sensibilidad del 51 % para el diagnóstico de melanoma invasor⁹⁰. En la serie de Ciudad-Blanco⁷⁹ esta estructura se asoció igual que en nuestro estudio, a melanomas con IB > 1 mm. En el estudio de Pizzichetta y cols⁹⁹, la presencia de velo azul-gris apareció en el 100 % de los melanomas invasores con IB > 0,75 mm, y sólo en el 78 % de los MIS, resultando esta diferencia estadísticamente significativa.

Es importante recordar que el velo se observa mejor utilizando dermatoscopia de luz no polarizada⁵⁵, tal y como hemos realizado nuestro estudio. Remarcamos que, en la comparación con otros estudios, debería tenerse en cuenta este hecho.

.....3.3.2.12 Áreas azules e IB.

Es muy importante destacar que nuestra variable hace referencia a áreas azules en general, incluyendo las áreas de granulado azul correspondientes a regresión dermatoscópica, pigmento difuso profundo, los agregados de melanina de los nidos tumorales de la dermis y la presencia de velo azul-gris. La creación de esta variable surgió por la dificultad de diferenciar las diferentes estructuras azules en algunos melanomas.

En nuestro estudio, las áreas azules se asociaron a melanomas con una mediana de IB de 0,6 mm ($p < 0,0001$). En el estudio de Argenziano y cols.⁷¹, las áreas azul-gris fueron mucho más frecuentes en el grupo de melanomas con IB > 0,75 mm ($p < 0,001$).

.....3.3.2.13 Áreas rojo-lechosas e IB.

En nuestro estudio, las áreas rojo-lechosas se asociaron a melanomas de 1,4 mm de mediana de IB ($p < 0,0001$). Estas estructuras aparecieron más frecuentemente asociadas a melanomas

más gruesos (73,6 % de los casos en melanomas con IB > 0,8 mm). Solo aparecieron en el 6,4 % de los casos en MIS y en 20 % de los casos en melanomas con un IB < 0,8 mm.

Esta estructura se ha descrito especialmente en el melanoma amelanótico grueso (IB > 2 mm), con un valor predictivo positivo de 77,8 %⁹⁶⁻⁹⁷. Pizzichetta y cols.⁹⁹ en su estudio de vascularización de los melanomas amelanóticos e hipomelanóticos encontraron la aparición de áreas rojo lechosas en el 31 % de melanomas con IB < 1mm (resultados similares a los nuestros), y en el 93,3 % de los melanomas gruesos. En este mismo estudio las áreas rojo lechosas solo se presentaron en el 17,3 % de los casos en lesiones melanocíticas benignas y en el 9,1 % de las lesiones no melanocíticas. En el estudio de Ciudad-Blanco⁷⁹, tanto las áreas rojo-lechosas, como los vasos lineales irregulares y en horquilla, fueron los más frecuentes en melanomas con IB > 1 mm.

Como observación adicional, hemos comprobado que la presión que se realiza sobre la lesión para obtener la imagen dermatoscópica puede hacer desaparecer no sólo las estructuras vasculares, sino también las áreas rojo lechosas. Estas áreas pueden entonces ser fácilmente confundidas con otras estructuras al desaparecer el color rosado y por tanto, falsamente interpretadas.

.....3.3.2.14 Áreas poligonales gruesas grises e IB.

En nuestro estudio encontramos áreas poligonales grises en melanomas con una mediana de IB de 2.93 mm ($p < 0,0001$). De hecho, fue la estructura dermatoscópica que se asoció a melanomas más gruesos, junto a la ulceración dermatoscópica.

Pellacani y cols.⁶⁹, en su estudio acerca de la dermatoscopia con luz polarizada, describió estas áreas poligonales grisáceas constituidas por escamas córneas gruesas sobre una base gris (por

la gran presencia de pigmento subyacente como ocurre en el velo). Estas áreas, que se ven en melanomas muy gruesos, reemplazan a las estructuras típicas como el retículo los glóbulos y las manchas de pigmento, que ocupan el centro de los melanomas más incipientes.

.....3.3.2.15 Proyecciones radiales e IB.

En nuestro estudio encontramos una relación estadísticamente significativa entre la presencia de proyecciones radiales y los melanomas con una mediana de IB de 0,6 mm ($p < 0,0001$). Esta estructura también apareció en el 18,4 % de los MIS en nuestra serie. Este dato coincidiría con el estudio de Gkalpakiotis y cols.¹⁰⁰, que encontraron proyecciones radiales en 68/71 casos de melanomas invasores delgados. Sin embargo, en el estudio de Argenziano y cols.⁷¹, en el estudio de estimación preoperatoria del grosor del melanoma, también encontraron una asociación estadísticamente significativa entre las proyecciones radiales y el grosor del melanoma, apareciendo sobre todo en melanomas gruesos con un IB igual o superior a 0,76 mm ($p = 0,017$). En este estudio sólo se pudieron observar en el 6 % de los MIS y 6 % de los melanomas con IB invasivos delgados con IB menor o igual de 0,75 mm.

No hemos encontrado, sin embargo, una relación estadísticamente significativa entre la presencia de pseudópodos y el IB. Este dato coincide con el estudio realizado por Menzies y cols.¹⁰¹, en el que se definieron los criterios morfológicos de los pseudópodos. Siguiendo esta definición, el pseudópodo obtuvo una especificidad del 97 % y una sensibilidad del 23 % para el melanoma invasor, pero no se observó ninguna diferencia en el espesor medio del IB entre melanomas con y sin pseudópodos. Por otro lado, en el estudio de Pizzichetta y cols.⁹⁹, se encontró un número mayor de pseudópodos en los MIS, en comparación con los melanomas invasores de $IB \leq 0,75$ mm. Argenziano y cols.⁷¹, vieron pseudópodos en todos los segmentos de grosor en los que dividieron sus melanomas, incluso en el 17 % de los MIS, sin encontrar

diferencias estadísticamente significativas entre el IB y la presencia de estas estructuras dermatoscópicas.

.....3.3.2.16 Ulceración e IB.

En nuestro estudio hemos detectado que la ulceración se asocia a melanomas gruesos, con una mediana de IB de 2,15 mm ($p < 0,0001$). Sólo detectamos el 10,6 % de los casos de ulceración en melanomas con IB $< 0,8$ mm. Tal como se ha descrito en la literatura previa, no es un dato dermatoscópico frecuente, ya que se describe en aproximadamente el 13 % de los melanomas invasores (la ulceración se presentó en el 16,1 % de todos nuestros casos).

En el estudio de González-Álvarez y cols.⁷⁶, se intentó discernir si había alguna relación entre la presencia de determinadas estructuras dermatoscópicas y positividad del ganglio centinela (como extensión pronóstica del IB elevado). En este estudio, la presencia de una red pigmentada atípica se asoció con BSGC negativa, y sólo la presencia de ulceración dermatoscópica y mancha de pigmento se correlacionaron con un resultado positivo en la BSGC. No se encontró ninguna relación con la presencia de velo azul-gris, estructuras de regresión o vasos atípicos.

.....3.3.3 Etapa 3. Establecer si existe relación entre las variables clínicas, epidemiológicas e histológicas, con cada una de las variables dermatoscópicas.

En nuestro estudio las únicas variables dermatoscópicas que se asociaron al sexo fueron la presencia de glóbulos centrales ($p = 0,031$), manchas ($p = 0,039$) y pseudópodos ($p = 0,018$). No creemos que sean relevantes estas asociaciones, pero se deberán hacer futuros estudios para su comprobación.

Las variables dermatoscópicas que se asociaron de manera estadísticamente significativa a la variable edad fueron: el falso retículo invertido ($p = 0,025$), las estructuras cristalinas atípicas ($p = 0,025$), presencia de glóbulos ($p = 0,021$), presencia de glóbulos centrales ($p = 0,040$), presencia de glóbulos periféricos ($p = 0,009$), el tipo de regresión presente en la lesión ($p = 0,039$), el velo azul-gris ($p = 0,013$), las áreas azules ($p = 0,008$), las áreas rojo lechosas ($p = 0,002$), las proyecciones radiales ($p = 0,029$) y la presencia de ulceración dermatoscópica ($p < 0,0001$). Desconocemos el significado de estas asociaciones, aunque es probable que algunas de ellas como áreas rojo lechosas y la presencia de ulceración dermatoscópica se relacionen de manera indirecta con la edad, ya que los melanomas tienen peor pronóstico en edades avanzadas.

Las únicas variables dermatoscópicas que se asociaron de forma estadísticamente significativa a la localización anatómica de las lesiones fueron: la presencia de estructuras cristalinas atípicas ($p = 0,024$), presencia de regresión dermatoscópica en $> 50\%$ de la lesión ($p = 0,032$) y la presencia de ulceración dermatoscópica ($p = 0,025$). Las 3 variables se presentaron con mayor frecuencia en espalda y miembros superiores e inferiores que en el resto de localizaciones. Desconocemos el significado de estas asociaciones, se deberán investigar en otros estudios.

La mayoría de las variables dermatoscópicas presentaron una relación estadísticamente significativa con el aspecto clínico de las lesiones definido como superficial, palpable y nodular. Este hecho resulta lógico, ya que hemos comprobado que la palpabilidad de las lesiones y las estructuras dermatoscópicas se relacionan con los diferentes grosores tumorales, y por tanto, están indirectamente relacionadas.

El diámetro de las lesiones se asoció estadísticamente a las siguientes variables dermatoscópicas: retículo invertido ($p = 0,001$), combinación de estructuras vasculares ($p = 0,011$), velo azul-gris ($p < 0,0001$), áreas rojo-lechosas ($p = 0,009$), y presencia de ulceración dermatoscópica ($p = 0,003$). Todas estas variables predominaron cuando las lesiones eran de mayor tamaño (> 6 mm). Las estructuras dermatoscópicas asociadas a los melanomas de mayor diámetro coinciden con las estructuras asociadas a mayor grosor tumoral. Este hecho concuerda con el estudio de Argenziano y cols.⁷¹, que encontraron una asociación estadísticamente significativa entre el diámetro y el grosor tumoral únicamente en el grupo de melanomas gruesos, aunque en los melanomas nodulares podríamos encontrar un diámetro relativamente pequeño con un grosor considerable lo que hace del diámetro una variable para manejar con cautela.

La presencia de 4 colores se asocia a la mayoría de estructuras dermatoscópicas, ya que se ha visto que es una variable muy presente en melanomas gruesos, y como las estructuras dermatoscópicas se presentan de manera asociadas a diferentes grosores, este hecho es altamente probable.

La presencia de regresión en la imagen clínica se asoció de manera estadísticamente significativa a las siguientes variables dermatoscópicas: presencia de falso retículo invertido ($p < 0,0001$), presencia de retículo > 50 % de la lesión ($p < 0,0001$), presencia de retículo central

($p < 0,0001$), presencia estructuras cristalinas típicas ($p < 0,0001$), presencia de hipopigmentación focal ($p < 0,0001$), presencia de estructuras vasculares ($p = 0,020$), tipo de regresión ($p < 0,0001$), presencia de regresión $> 50\%$ ($p < 0,0001$), presencia de velo azul-gris ($p = 0,036$) y presencia de áreas azules ($p < 0,0001$). Estas asociaciones son las esperables, ya que estas estructuras dermatoscópicas tienen una base histológica relacionada con la regresión.

Todos los patrones dermatoscópicos aparecieron con una frecuencia muy superior en el tipo histológico MES ($p < 0,0001$). El patrón inespecífico sin embargo, fue también frecuente en el melanoma nodular (27,9 %). La presencia de retículo fue más observado en el MES (79,9 %). Este hecho se explica porque el MES es el más frecuente y es de crecimiento horizontal. El patrón reticular fue el menos visto en los melanomas que presentaron ulceración histológica (98,6% de los casos de patrón reticular no presentaban ulceración histológica). El resto de los patrones globales dermatoscópicos tampoco se presentaron con mucha frecuencia en lesiones ulceradas ($p < 0,0001$). La presencia de nevus asociado en la histología se asoció únicamente de manera estadísticamente significativa a la variable dermatoscópica combinación de estructuras vasculares en una misma lesión ($p = 0,013$), lo que no debe resultar llamativo ya que los nevus y los melanomas pueden presentar estructuras vasculares diferentes. La presencia de 1 o más mitosis se relacionó de manera estadísticamente significativa con las siguientes variables dermatoscópicas: patrón dermatoscópico global, presencia de retículo, presencia de retículo invertido, presencia de retículo en $> 50\%$ de la lesión, presencia de retículo central, presencia de retículo periférico, presencia de estructuras cristalinas atípicas, presencia de hipopigmentación focal, presencia de estructuras vasculares, tipo de estructura vascular predominante en la lesión, combinación de estructuras vasculares en una misma lesión, presencia de regresión $>50\%$, presencia de velo, presencia de áreas

azules, presencia de áreas rojo-lechosas y presencia de áreas poligonales gruesas grises. Como se puede observar, la presencia de mitosis va asociada a estructuras dermatoscópicas relacionadas con el grosor tumoral, y por tanto es lógico pensar que si las mitosis se asocian a peor pronóstico, se asocien indirectamente a los signos dermatoscópicos. La presencia de regresión histológica se asoció estadísticamente a las variables dermatoscópicas relacionadas con la regresión: presencia de hipopigmentación focal, tipo de regresión dermatoscópica presente, regresión dermatoscópica en > 50 % de la lesión, presencia de áreas azules y presencia de pseudópodos.

.....3.3.4 Etapa 4. Estudio de regresión lineal. Estudio del peso relativo de cada una de las variables clínicas y dermatoscópicas con el índice de Breslow cuando interaccionan en conjunto.

El estudio de regresión lineal de las variables clínicas y el IB arrojó 2 modelos, y se seleccionó el que más coeficiente de determinación presentaba, con un R^2 ajustado de 0,425. El estudio de regresión de las variables dermatoscópicas planteó 6 modelos, y elegimos el que presentó un R^2 ajustado de 0,453, mejorando ligeramente la capacidad explicativa del IB respecto a las variables clínicas. Cuando realizamos el análisis de regresión combinando las variables clínicas y dermatoscópicas con el IB, obtuvimos también 6 modelos. El que mejor explicó la relación presentaba un R^2 ajustado de 0,528, superior a los resultados de los estudios de las variables clínicas y dermatoscópicas de manera independiente. Las variables clínicas y dermatoscópicas que mostraron una capacidad explicativa más alta del IB fueron: aspecto clínico, presencia de 4 colores en la imagen clínica, presencia de ulceración dermatoscópica, presencia de retículo invertido y combinación de estructuras vasculares en una misma lesión.

De este estudio pudimos concluir que la suma de las variables clínicas y dermatoscópicas aumentaba la potencia de predicción del análisis, y por este motivo, decidimos incluir las variables clínicas en la posterior construcción del árbol de predicción. Este hecho ya fue constatado en el estudio de Argenziano y cols.⁷¹, que incluyeron los criterios clínicos de aspecto clínico de la “palpabilidad” o relieve del melanoma (como superficial, palpable y nodular), diámetro, con los criterios dermatoscópicos de “presencia de retículo”, “áreas azul-gris” y “patrón vascular atípico” en la construcción de su árbol de decisiones para intentar predecir el grosor de los melanomas. En nuestro estudio, como ya comentamos anteriormente, excluimos el diámetro en el análisis multivariante.



.....3.3.5 Etapa 5. Construcción de un árbol de decisión para predicción del índice de Breslow a partir de criterios clínicos y dermatoscópicos del melanoma.

Hemos creado árboles de decisiones basados en criterios clínicos y dermatoscópicos de los melanomas, para la predicción del IB prequirúrgica. Hemos comprobado estadísticamente, que nuestros árboles conseguían una clasificación correcta de las lesiones en la gran mayoría de los casos. Fue el grupo de Argenziano y cols.⁷¹ el que mejor estudió éste hecho, realizando un estudio de 122 melanomas, con resultados similares a los nuestros. En la siguiente tabla se representa las principales características de ambos estudios:

Características del estudio	Presente estudio	Estudio de Argenziano y cols. ⁷¹
Numero de melanomas (N)	410 (144 MIS, 126 <0,8 mm, 81 1 – 2 mm, 59 > 2 mm) 410 (144 MIS, 144 IB < 1 mm, 63 IB 1—2 mm, 59 IB > 2 mm)	122 (72 < 0,76 mm, 31 0,76–1,5mm, 19 >1,5 mm)
VARIABLES CLÍNICAS INCLUIDAS EN ÁRBOL	- Aspecto clínico: superficial, palpable o nodular - Color	- Aspecto clínico: superficial, palpable o nodular - Diámetro
VARIABLES DERMATOSCÓPICAS INCLUIDAS EN EL ÁRBOL	- Presencia de retículo en >50% de la lesión - Áreas rojo-lechosas - Velo azul-gris - Presencia de vasos puntiformes, irregulares polimorfos, en horquilla, sacacorchos, glomerulares, arboriformes	- Presencia de retículo - Áreas azul-gris - Presencia de vasos puntiformes, irregulares polimorfos, y glóbulos rojo lechosos

.....3.3.5.1 Variables clínicas incluidas en el árbol.

Hemos comprobado que el aspecto clínico de las lesiones es muy importante como variable predictora del IB, tal y como demostraron en su estudio Argenziano y cols⁷¹, en el que se demostró una relación estadísticamente significativa entre el IB y la “palpabilidad” de los

melanomas ($p = 0,0001$). En dicho estudio, la presencia de una lesión superficial predijo una lesión de IB $< 0,75$ mm en el 100 % de los pacientes. Sin embargo, también encontraron que los melanomas finos podían ser palpables en el 40 % de los casos e incluso nodulares en el 3 % de los casos. Los melanomas entre 0,76 – 1,5 mm fueron palpables o nodulares, con el mismo porcentaje de presentación (52 % y 48 %, respectivamente), mientras que los melanomas de $> 1,5$ mm fueron nodulares en el 89 % de los casos. Ésta asociación estadísticamente significativa entre la “palpabilidad” de los melanomas y el IB ya fue demostrada por Taylor y Hughes⁶⁷. Sin embargo, en el estudio de O’ Donnell y cols.⁶⁸, se confirmó que aparte de las lesiones planas, que invariablemente predicen melanomas con IB $< 0,76$ mm, las lesiones palpables o más raramente nodulares pueden presentarse con IB $< 0,75$ mm hasta en el 67 % de los casos, y por ello no es recomendable usar esta variable clínica como predictora fiable del grosor tumoral. Ellos explican este hecho por la presencia de un infiltrado inflamatorio denso, desmoplasia, o la presencia de un nevus asociado en la histología. Por esta misma razón, la ecografía no se considera un método fiable de la predicción del IB porque sobreestima el grosor al no discriminar entre inflamación, nevus asociado y tumor⁶⁹.

Por este motivo Argenziano y cols.⁷¹ y nosotros, en el presente estudio, hemos intentado combinar este aspecto clínico de las lesiones con la dermatoscopia.

.....3.3.5.2 Variables dermatoscópicas incluidas en el árbol.

En el estudio de Argenziano y cols.⁷¹ introdujeron 3 variables dermatoscópicas que habían demostrado presentar una asociación estadísticamente significativa con el IB, en un estudio preliminar a la realización del algoritmo⁷⁰. Las variables que resultaron estadísticamente

significativas fueron: retículo, áreas azul-gris y presencia de unas determinadas estructuras vasculares.

Es muy importante tener en cuenta las definiciones de las variables en cada estudio, ya que no son equivalentes. En nuestro estudio, hemos incluido la variable de retículo en >50% de la lesión, que no es exactamente equivalente a la presencia de retículo. Las áreas azul-gris del estudio de Argenziano y cols.⁷¹ se refieren a áreas irregulares, confluentes de pigmentación azul-gris y difusa, pero no se incluye en esta definición el “*peppering*” típico de la regresión azul, ni tampoco el velo azul-gris. Nosotros hemos considerado las áreas azul gris como una suma de todas las estructuras azules dermatoscópicas, y esta variable no fue incluida en el árbol por desestimarse estadísticamente. Por otro lado, las estructuras vasculares que Argenziano y cols.⁷¹ incluyeron en su estudio fueron más limitadas: excluyeron las que se presentaban en las áreas de regresión (sólo se incluyeron las periféricas) y sólo incluyeron los tipos de vasos irregular polimorfo, puntiformes, y glóbulos rojo-lechosos.

A pesar de esta puntualización, podemos entender que, después de haber introducido en nuestro estudio un gran número de estructuras dermatoscópicas en el análisis estadístico bivalente y multivalente, las estructuras dermatoscópicas que han resultado de mayor peso para la predicción del IB están en relación con el retículo, la vascularización y las zonas azules, tal y como Argenziano y cols.⁷¹ comprobaron.

En el estudio de Argenziano y cols.⁷¹, el retículo se presentó con mayor frecuencia en lesiones finas, como era esperable. Las áreas azul-gris se observaron en el 78 % de los melanomas con IB > 0,75 mm y en el 21% de los melanomas con IB < 0,75 mm, presumiblemente por la regresión. Las estructuras vasculares se presentaron con mayor frecuencia en melanomas con IB > 0,75 mm. La ausencia de áreas azul-gris y estructuras vasculares se presentaba en

melanomas finos, pero la presencia de cualquiera de ellas se asociaba en el 80 % de los casos a melanomas con IB > 0,75 mm.

En nuestro estudio, las lesiones palpables o superficiales sin áreas rojo-lechosas, con presencia únicamente de color marrón, tuvieron una probabilidad del 100 % de tener un IB < 1 mm. Lo mismo sucedía con melanomas palpables o superficiales sin áreas rojo lechosas, que no presentaban color marrón como único color presente en la lesión ni tampoco velo. En el otro extremo se presentaban los melanomas nodulares con ulceración dermatoscópica o presencia de vasos, que presentaban una probabilidad de 0 de tener un IB < 1 mm.

Pizzichetta y cols.⁷² estudiaron las diferencias de presentación de estructuras dermatoscópicas entre MIS y melanomas finos con IB < 0,75 mm. Encontraron que los MIS y los melanoma invasores finos, con IB < 0,75 mm, presentaban las misma frecuencia de aparición de casi todas las estructuras dermatoscópicas incluidas en el estudio. Sólo observaron un número mayor (pero no relevante) de pseudópodos, glóbulos marrones, áreas azul-gris e hipopigmentación en los MIS con respecto a los melanomas invasores con IB < 0,75 mm. Sin embargo, cuando se comparaban los hallazgos dermatoscópicos entre los MIS y los melanomas invasores gruesos, se encontraba en estos últimos una menor presencia de retículo atípico y pseudópodos. En los melanomas invasores con IB > 0,75 mm se encontraba velo en el 100 % de los casos, en comparación a su aparición en sólo el 78 % de los MIS. Martins da Silva y cols.⁷⁴ realizaron un estudio sobre la presentación de las estructuras dermatoscópicas más frecuentes en los melanomas finos. Encontraron que los MIS presentan con menor frecuencia velo azul-gris y áreas rojo lechosas que los melanomas invasores finos, y que a su vez, los melanomas invasores gruesos presentaban más frecuencia de éstas estructuras que los

melanomas invasores finos, más de 3 colores y mayor presentación de retículo atípico y proyecciones atípicas ($p < 0,05$).

.....3.3.5.3 Validez del árbol en la predicción del IB.

El sistema utilizó 300 melanomas de nuestra muestra para construir el árbol de decisiones y lo sometió a prueba clasificando el resto de los melanomas restantes (110). Observamos que los árboles predicen de manera razonablemente buena el IB, clasificando los melanomas en su segmento de IB correspondiente un número alto de ocasiones. Sin embargo, encontramos una tendencia a la infraestimación del IB en todos los segmentos en los que se divide el IB. No obstante, la creación de un algoritmo que incluyera la categoría 'in situ' como segmento independiente en comparación con varios segmentos de Breslow no había sido realizada hasta el momento. Argenziano y cols.⁷¹ consiguieron con su algoritmo de combinación de criterios clínicos y dermatoscópicos, una clasificación correcta en el 68 % de los casos cuando subdividieron los melanomas en $IB \leq 0,75$ mm, melanomas entre 0,76 mm y 1,5 mm y melanomas $IB > 1,5$ mm, y del 89 % de los casos cuando los clasificaron en dos grupos con $IB \leq 0,75$ mm e $IB > 0,75$ mm.

Para comparar los resultados obtenidos en nuestro estudio con los del estudio de Argenziano y cols.⁷¹, hemos reagrupado los segmentos del IB de nuestro estudio en 3 segmentos lo más similares posible. Hemos puesto a prueba el grupo de 106 melanomas adicionales con el algoritmo creado de nuestro árbol de decisiones que incluyó los 410 melanomas de nuestra muestra inicial.

Matriz de prueba

Segmento	<0,8mm	0,8-2mm	>2mm	Suma
Número de casos	71	20	15	106

	<0,8 mm	0,8-2 mm	>2mm	Suma
<0,8 mm	69	2	0	71
0,8-2 mm	14	5	1	20
>2mm	1	3	11	15
Suma	84	10	12	106

Coefficiente Gamma Goodman-Kruskal-: Gamma: 0,954. Error std : 0.029. CI: 0.898 -1

Número de aciertos totales: 85/110=80%

Como se puede observar en la matriz resultante de nuestro estudio, nosotros hemos conseguido una correcta clasificación en el 80 % de los casos cuando dividimos los melanomas en 3 grupos (IB < 0,8 mm, IB 0,8 – 2 mm e IB > 2 mm), ligeramente superior a la conseguida por el algoritmo del estudio de Argenziano y cols.⁷¹.

Nuestros dos árboles de decisiones fallan más en su predicción en los segmentos intermedios de IB entre 0,8 mm – 2 mm y entre 1 – 2 mm, respectivamente. Pensamos que es debido al menor número de casos con respecto a los segmentos inferiores (MIS e IB < 0,8 mm o IB < 1 mm) y que las lesiones podrían presentar estructuras dermatoscópicas similares. Por eso consideramos que se deberían incluir muchos más melanomas en este segmento en futuros estudios.

Entendemos que los estudios no son exactamente comparables entre sí, pero pensamos que nuestros resultados van en la misma dirección. En nuestra opinión, haber encontrado

resultados similares sugieren la consistencia de nuestros estudios, y apoyan la idea de investigar este tema en profundidad por otros investigadores.



.....3.3.6 Etapa 6. Estudio de regresión logística. Calculo de OR de las variables clínicas y dermatoscópicas para la predicción del índice de Breslow.

Hemos realizado un análisis para pronosticar qué variables predicen, con mayor probabilidad, que el caso de melanoma estudiado pertenezca a un estrato u otro de IB, segmentado según la AJCC de 2017. Hemos calculado la probabilidad de cada variable en forma de OR, integrando las variables más representativas y estadísticamente significativas en 3 modelos integrales de predicción, uno para cada intervalo del IB (in situ a $< 0,8$ mm, de $0,8$ a 2 mm y > 2 mm). Posteriormente hemos calculado los valores de la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de cada uno de los modelos, y finalmente los resultados se han representado mediante una curva ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) y se ha obtenido el área bajo la curva de cada una de ellas.

.....3.3.6.1 Modelo para caracterizar a los melanomas in situ (MIS) frente a los melanomas invasores.

Como se observa en nuestro modelo, las variable clínica “policromo” o más o igual de 2 colores y las variables dermatoscópicas “áreas rojo lechosas” y “crisálidas atípicas o estructuras cristalinas atípicas” predicen con mayor probabilidad clasificar el melanoma como invasor (OR de 3,050; 6,978 y 8,565 respectivamente). Sin embargo, las variables dermatoscópicas “retículo > 50 %” y “regresión > 50 %” van a favor de clasificar el caso en concreto como MIS (OR de 0,281 y 0,305). Nuestro modelo resultante consigue una $S = 79$ %, $E = 76$ %, con $VPP = 86$ % y $VPN = 67$ %. El área bajo la curva (AUC) de la curva ROC es 0.85 (0.81 – 0.88), luego el test es bueno.

.....3.3.6.2 Modelo para caracterizar a los melanomas con IB menor de 0.8 mm frente a los melanomas con IB igual mayor de 0.8 mm.

El modelo que mejor predice la clasificación de un caso como melanoma con IB > 8 mm o melanoma < 0,8 mm incluye las variables clínicas “aspecto palpable y superficial” como protectoras, prediciendo con mayor probabilidad que el caso observado sea un melanoma fino con IB < 0,8 mm (OR de 0,007 y 0,002, respectivamente). Las variables dermatoscópicas incluidas en este modelo “áreas rojo lechosas”, “ulceración” y “velo azul-gris”, sin embargo, predicen el cambio al estrato superior de IB > 0,8 mm (OR de 9,714;3,235 y 4,299; respectivamente). Este modelo consigue una S = 81 %, E = 92 %, con VPP = 84 % y VPN =90 %. El área bajo la curva (AUC) de la curva ROC es 0.95 (0.92-0.97), luego el test es excelente.

.....3.3.6.3 Modelo para caracterizar a los melanomas con IB menor o igual de 2 mm frente a los melanomas con IB mayor de 2 mm.

El modelo resultante para la clasificación de los casos observados como melanoma con IB < 2 mm y melanoma con IB > 2 mm incluye las variables clínicas “aspecto palpable y superficial” como protectoras, o a favor de melanoma con IB < 2 mm (OR 0,084 y 0,025, respectivamente) y las variables dermatoscópicas “velo” y “ulceración” como predictoras de melanoma con IB > 2 mm (OR de 2,493 y 4,902, respectivamente). Este modelo consigue una S = 86 %, E = 88 %, con VPP = 54 % y VPN = 97 %. El área bajo la curva (AUC) de la curva ROC es 0.92 (0.88-0.95), luego el test es muy bueno.

.....3.3.7 Etapa 7. Segunda validación del algoritmo de predicción del índice de Breslow creado por el árbol con una muestra adicional de melanomas.

En la segunda comprobación de los resultados de los árboles de decisión con un grupo extra de 106 melanomas de los que fueron clasificados “a ciegas” sin conocer su IB. Se corroboran los resultados obtenidos en el primer análisis: el algoritmo creado por los árboles clasifica aceptablemente las lesiones, con una tendencia a infraestimar el IB de las lesiones.

Los resultados son diferentes si utilizamos la clasificación del AJCC de 2017 o la del 2009. El árbol de predicción del IB según la clasificación AJCC 2017 presenta un Coeficiente Gamma de 0,817 (0,7 – 0,935) con un número de aciertos total de 53/106 (50 %). Sin embargo, el árbol de predicción del IB según la clasificación AJCC 2009, presenta un Coeficiente Gamma de 0,871 (0,77 – 0,972) con un número de aciertos mayor de 63/106 (59 %) En este análisis hemos comprobado que la capacidad de predicción de nuestro algoritmo es especialmente baja en el segmento de IB entre 0,8 – 2 mm (25 % de los casos clasificados correctamente en la clasificación AJCC 2017). Sin embargo, cuando aplicamos el algoritmo de la clasificación AJCC de 2009 en el segmento de IB entre 1 – 2 mm, la capacidad de predicción llega hasta el 56% de aciertos. Los mayores aciertos se dan en la predicción de melanomas in situ: 75 %, y de melanomas > de 2 mm : 73 % en ambas clasificaciones.

Como hemos observado, el algoritmo propuesto tiene dificultades para clasificar los melanomas con IB intermedio, por eso los resultados varían tanto si utilizamos como punto de corte 0.8 o 1 mm, ya que en las proximidades de 1 mm nos encontramos con muchas dificultades de discriminación. Creemos que este hecho debe ser considerado para estudiar con más profundidad las características dermatoscópicas de esas lesiones y poder discriminar su grosor con más exactitud.

FUTURAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN

Después de constatar la utilidad de la dermatoscopia como herramienta de estimación prequirúrgica del grosor del melanoma, creemos que es necesario realizar más estudios que continúen en esta línea de investigación.

Pensamos que en el futuro se podrían realizar estudios que combinasen los signos clínicos y dermatoscópicos con otras nuevas técnicas emergentes como la ecografía y la microscopía confocal, sumando sensibilidad y especificidad al diagnóstico preoperatorio, y evitando pasos en las cirugías y en la realización de la BSGC.

Serían necesarios nuevos estudios de correlación clínico-patológica para mejor caracterización de algunas estructuras dermatoscópicas que no parecen bien definidas, y por tanto, no sirven como buenas variables de predicción del IB.

De nuestros resultados se desprende que los melanomas de grosor intermedio no son fácilmente distinguibles desde el punto de vista dermatoscópico, por lo que sería recomendable el estudio específico de las características dermatoscópicas de este grupo de melanomas en concreto.

CONCLUSIONES

1- La concordancia intra e interobservador de las observaciones de las estructuras dermatoscópicas fueron buenos o muy buenos para la mayoría de los variables analizadas. La concordancia fue más baja en la identificación del tipo de estructura vascular de los melanomas y en la presencia de estructuras cristalinas.

2- El índice de Breslow se asoció a las variables clínicas aspecto, diámetro y color de las lesiones y a variables dermatoscópicas patrón global dermatoscópico, presencia de retículo pigmentado, retículo invertido, retículo en >50% de la lesión, retículo central, retículo periférico focal, estructuras cristalinas típicas, estructuras cristalinas atípicas, glóbulos, rosetas, manchas de pigmento, hipopigmentación focal, estructuras vasculares, tipo de estructura vascular predominante, combinación de estructuras vasculares en una misma lesión, regresión en >50% de la lesión, velo azul-gris, áreas azules, áreas rojo-lechosas, áreas poligonales gruesas, proyecciones y ulceración dermatoscópica. No se encontró una relación estadísticamente significativa con la presencia de falso retículo invertido, glóbulos centrales glóbulos periféricos y puntos.

3- La combinación de la información clínica y dermatoscópica conjuntamente predice mejor el grosor del melanoma respecto a cada una de ellas por separado. Las variables que mejor predecían el grosor fueron: la presencia de componente palpable o nodular, 4 o más colores en la clínica, ulceración dermatoscópica, hipopigmentación focal, retículo invertido y combinación de estructuras vasculares en dermatoscopia.

4- El aspecto clínico (superficial, palpable o nodular), el color de las lesiones, la presencia de retículo > 50% de la lesión, la presencia de áreas rojo lechosas, el tipo de vaso presente, la presencia de velo azul-gris y la presencia de ulceración dermatoscópica permiten clasificar correctamente un melanoma en el intervalo correspondiente de índice de Breslow segmentado según la clasificación de la AJCC de 2017 en el 50% de los casos, y en el 59% según la clasificación de la AJCC de 2009. Cuando agrupamos los melanomas in situ y los de IB < 0,8 mm en una sola categoría, manteniendo las categorías restantes, obtenemos una correcta clasificación en el 80% de los casos, superior a la conseguida en otros estudios. Los melanomas de grosor intermedio son los más difíciles de clasificar correctamente, por lo que harán falta nuevos estudios para mejorarla predicción del grosor de este subgrupo de melanomas.

5- La presencia de 2 o más colores, presencia de áreas rojo lechosas y la existencia de estructuras cristalinas atípicas predijeron con mayor probabilidad la clasificación del melanoma como invasor. La presencia de un retículo en más del 50% de la lesión y regresión en más del 50% en la lesión predijeron con mayor probabilidad la clasificación del melanoma como melanoma MIS. La presencia de áreas rojo lechosas, ulceración y velo azul-gris se asociaron a mayor probabilidad de clasificar el melanoma en el intervalo $IB \geq 0,8$ mm. Sin embargo, el aspecto clínico superficial o palpable predijo con mayor probabilidad que se tratara de un melanoma con $IB < 0,8$ mm. La presencia de velo y ulceración dermatoscópica asociaron un riesgo mayor que se tratara de un melanoma melanoma con $IB > 2$ mm. Por otra parte, el aspecto clínico superficial o palpable predijo con mayor probabilidad que se tratara de un melanoma ≤ 2 mm.

ANEXOS

Anexo I. Clasificación TNM por estadios de la AJCC, versión 2009.

Clasificación T	Grosor micrométrico de Breslow	Ulceración
T0	Sin evidencia de tumor primario	Cualquiera
Tis	In situ	Cualquiera
T1	1.00 mm	a) sin ulceración o mitosis <a 1 b) con ulceración o mitosis igual o > a 1
T2	1.01-2.00 mm	a) sin ulceración o mitosis <a 1 b) con ulceración o mitosis igual o > a 1
T3	2.01-4.00 mm	a) sin ulceración o mitosis <a 1 b) con ulceración o mitosis igual o > a 1
T4	> 4 mm	a) sin ulceración o mitosis <a 1 b) con ulceración o mitosis igual o > a 1
Clasificación N	Numero de ganglios metastásicos	Tamaño del ganglio metastásico
N1	1 ganglio	a) micrometástasis b) macrometástasis
N2	2-3 ganglios	a) micrometástasis b) macrometástasis c) metástasis satélites/en tránsito sin metástasis nodal
N3	4 o más ganglios, conglomerado de adenopatías o metástasis satélite/en tránsito con cualquier metástasis ganglionar	
Clasificación M	Localización	LDH sérica
M1a	Piel distante, subcutánea o metástasis nodal	Normal
M1b	Metástasis pulmonares	Normal
M1c	Todas las demás localizaciones Cualquier localización	Normal Elevada

Anexo II. Clasificación TNM por estadios de la AJCC, versión 2017.

Clasificación T	Grosor micrométrico de Breslow	Ulceración
TX (no puede establecerse el grosor tumoral, por ejemplo por diagnóstico por curetaje)	No aplicable	No aplicable
T0 (no evidencia de tumor primario, por ejemplo metástasis de primario desconocido o regresión completa)	No aplicable	No aplicable
Tis	No aplicable	No aplicable
T1	≤1.0 mm	no se sabe o no especificada
T1a	<0,8 mm	sin ulceración
T1b	<0,8 mm 0.8 mm-1.0 mm	con ulceración con ulceración o sin ulceración
T2	>1-2.0 mm	no se sabe o no especificada
T2a	>1-2.0 mm	sin ulceración
T2b	>1-2.0 mm	con ulceración
T3	>2-4.0 mm	no se sabe o no especificada
T3a	>2-4.0 mm	sin ulceración
T3b	>2-4.0 mm	con ulceración
T4	> 4.0 mm	no se sabe o no especificada
T4a	> 4.0 mm	sin ulceración
T4b	> 4.0 mm	con ulceración
Clasificación N	Número de ganglios metastásicos	Presencia de lesiones en tránsito, satelitosis y/o microsatélite
NX	Ganglios linfáticos no determinados	No
N0	No se detectan metástasis ganglionares	No
N1	1 ganglio linfático afectado o en tránsito, satélites y/o microsatélites sin ganglios afectados	
N1a	1 ganglio clínicamente oculto (por ejemplo, detectado con BSGC)	No
N1b	1 ganglio clínicamente afecto	No

N1c	No afectación regional linfática	Sí
Clasificación N	Numero de ganglios metastásicos	Presencia de lesiones en tránsito, satelitosis y/o metástasis microsatélite
N2	2 o 3 ganglios o en tránsito, satélites y/o microsatélites con 1 ganglio afecto	
N2a	2 o 3 ganglios clínicamente ocultos (por ejemplo, detectado con BSGC)	No
N2b	2 o 3 ganglios afectados, por lo menos 1 de ellos detectado clínicamente	No
N2c	1 ganglio clínicamente oculto o clínicamente detectado	Sí
N3	≥4 ganglios afectados o en tránsito, satélites o microsatélites con ≥2 ganglios afectados, o cualquier número de ganglios afectados en mazacote, con o sin satélites o microsatélites	
N3a	≥4 ganglios clínicamente ocultos (por ejemplo detectado con BSGC)	No
N3b	≥4 ganglios, al menos 1 de ellos clínicamente detectado, o presencia de cualquier número de ganglios en mazacote ganglionar	No
N3c	≥2 ganglios clínicamente ocultos o clínicamente detectados o/y presencia de mazacote ganglionar	Sí
Clasificación M	Localización	LDH sérica
M0	No metástasis a distancia	No aplicable
M1a	Metástasis a piel a distancia, partes blandas incluido músculo, y/o afectación linfática no regional	M1a: No especificada M1a (0) no elevada M1a (1) elevada
M1b	Metástasis a pulmón con o sin M1a metástasis	M1b: No especificada M1b (0) no elevada M1b (1) elevada
M1c	Metástasis visceral excluido el SNC con o sin M1a o M1b metástasis	M1c: No especificada M1c (0) no elevada M1c (1) elevada
M1d	Metástasis a SNC con o sin M1a, M1b o M1c metástasis	M1d: No especificada M1d (0) no elevada M1d (1) elevada



Anexo III. Correlación histológica de los hallazgos dermatoscópicos

Estructura Dermatoscópica	Correlación histopatológica
Pigmentación y color	Melanina y hemoglobina a distintos niveles de profundidad
Retículo pigmentado	Pigmentación melanocítica a nivel de la unión dermoepidérmica con presencia de papilas dérmicas y procesos interpapilares
Pseudoretículo pigmentado	Pigmentación melanocítica en la unión dermoepidérmica separada por folículos y salidas glandulares de la cara
Puntos negros	Melanina en pequeños agregados granulares o de melanocitos en la capa córnea o intraepidérmicos
Punteado azul-gris	Melanina en melanófagos
Glóbulos marrones	Agregados de melanocitos en nidos o tecas
Proyecciones radiales	Agregados de células tumorales con distribución paralela a la superficie cutánea en la zona de extensión superficial en periferia
Velos azul-blanquecino	Nidos compactos de células tumorales pigmentadas en la dermis con ortoqueratosis compacta
Manchas de pigmento	Acúmulos densos de melanina en la capa córnea, epidermis o dermis superficial
Patrón paralelo del surco	Pigmentación melanocítica en el " <i>sulcus profundus</i> " de la estructura del dermatoglifo
Patrón paralelo de la cresta	Células pigmentadas de melanoma in situ en la "cresta intermedia" del dermatoglifo
Estructuras exofíticas papilares	Masas tumorales con papilomatosis y acantosis en queratosis seborreicas o en nevus papilomatosos
Lagunas rojo-azuladas	Grandes espacios vasculares dilatados localizados en la dermis superior en los hemangiomas, linfangiomas o angioqueratomas
Vascularización/eritema	Angiogénesis tumoral
Estructuras en rueda de carro	Cordones de células de carcinoma basocelular con crecimiento radial a partir de un núcleo central
Estructuras en hoja de arce	Agregados de células tumorales basaloides pigmentadas en dermis papilar
Nidos grandes ovoides azul-grises	Agregados de células tumorales basaloides pigmentadas en dermis papilar y/o reticular
Glóbulos azules múltiples	Agregados de células tumorales basaloides pigmentadas en dermis papilar y/o reticular
Parche blanco central	Tumoración fibrohistiocitaria del dermatofibroma próximamente unida a la epidermis
Fisuras y criptas	Fisuras y criptas entre estructuras papilomatosas exofíticas de las lesiones verrucosas (nevus y queratosis seborreicas)
Quistes tipo milium	Pseudoquistes córneos

a. Tabla modificada del libro: Malvey J, Puig S, Argenziano G, Bauer R, Blum S, Botella R. Principles of Dermoscopy. Barcelona: GEDE, 2002

Anexo IV. Primera etapa del algoritmo de diagnóstico dermatoscópico de lesiones pigmentadas: diferenciación entre lesión melanocítica y lesión no melanocítica^a

Criterio dermatoscópico	Definición	Significado
Retículo pigmentado o pseudoretículo	Red de líneas marrones interconectadas sobre un fondo de pigmentación marrón difusa. En la cara, el pseudoretículo pigmentado se tipifica como una red de agujeros redondeados del mismo tamaño que corresponde al ostium folicular	Lesión melanocítica
Agregados de glóbulos	Numerosas estructuras, de varios tamaños, más o menos agrupadas, de morfología redondeada u ovalada con diferentes tonos de marrón o gris-negro. Deben diferenciarse de los glóbulos azul-gris múltiples	Lesión melanocítica
Extensiones	Son proyecciones de aspecto bulboso o en forma de dedo que se pueden observar en el borde de la lesión. Pueden provenir del retículo pero en la mayoría de los casos no están unidas a él. El color puede variar desde marrón claro a negro	Lesión melanocítica
Pigmentación azul homogénea	Pigmentación azul en ausencia de retículo pigmentado y de otras estructuras distintivas	Lesión melanocítica
Patrón paralelo	Se observa en lesiones melanocíticas de palmas y plantas y de áreas mucosas. En palmas o en plantas puede seguir el surco o la cresta de los dermatoglifos.	Lesión melanocítica
Quistes tipo milium	Numerosas estructuras circulares blanquecinas o amarillentas	Queratosis seborreica
Tapones córneos	Estructuras redondeadas u ovaladas, bien delimitadas, de coloración marrón o negro, se corresponden con quistes epidérmicos rellenos de queratina. Cuando presentan formas irregulares pueden denominarse criptas	Queratosis seborreica
Estructuras en huella digital	Líneas paralelas, finas, de color marrón claro que se disponen recordando una huella digital.	Queratosis seborreica
Patrón cerebriforme	Fisuras entre crestas de color marrón oscuro que dan una imagen similar a la de la superficie cerebral	Queratosis seborreica
Telangiectasias ramificadas	Vasos habitualmente bien enfocados que muestran una disposición arborescente	Carcinoma basocelular
Áreas en hoja de arce	Estructuras marrones o azul-grisáceas que forman extensiones bulbosas que recuerdan la silueta de una hoja	Carcinoma basocelular
Glóbulos múltiples azul-grises	Estructuras redondeadas múltiples, de pequeño tamaño, aunque mayores que los puntos y de coloración azul-grisácea	Carcinoma basocelular
Nidos grandes ovoides azul-grises	Áreas ovoides o redondeadas, bien delimitadas, de coloración azul-grisácea y de mayor tamaño que los glóbulos	Carcinoma basocelular
Estructuras en rueda de carro	Proyecciones radiales marrones o azul-grisáceas que convergen en un punto central más hiperpigmentado, recordando los radios de una rueda	Carcinoma basocelular
Ulceración	Áreas denudadas en la superficie de la lesión que suelen observarse cubiertas de una costra sero-hemática	Carcinoma basocelular
Lagunas rojo azuladas	Estructuras redondeadas u ovoides, bien delimitadas de coloración roja, rojo-azulada, violácea o rojo-negrucza	Lesión vascular
Áreas homogéneas de coloración rojo-azulada o rojo-negrucza	Áreas homogéneas de coloración rojo-azulada o rojo-negrucza, en ausencia de otras estructuras	Lesión vascular

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

Anexo V. Segunda etapa del algoritmo de diagnóstico dermatoscópico de lesiones pigmentadas: análisis de patrones para la diferenciación entre lesión melanocítica benigna y melanoma^a

Criterio dermatoscópico	Definición	Significado
Patrón reticulado	Retículo pigmentado que cubre la mayoría de la lesión	Nevus melanocítico
Patrón globular	Estructuras redondas u ovals, numerosas, de varios tamaños con varios tonos de coloración marrón y/o negro grisáceo	Nevus melanocítico
Patrón en empedrado	Glóbulos grandes, distribuidos muy cerca, en forma poligonal semejando un empedrado	Nevus melanocítico
Patrón homogéneo	Pigmentación difusa, marrón, gris azulado a gris negruzco en ausencia de otras características locales distintivas	Nevus melanocítico azul
Patrón en estallido de estrellas	Proyecciones radiales pigmentadas en el borde de una lesión cutánea pigmentada	Nevus de Reed/Spitz
Patrón paralelo	Se encuentra en lesiones melanocíticas de palmas y plantas en donde la pigmentación puede seguir los surcos o las crestas de la piel lampiña, pero en ocasiones se dispone en ángulo recto a estas estructuras persistentes	Nevus acral o Melanoma (patrón paralelo de la cresta)
Patrón multicomponente	Combinación de tres o más estructuras dermatoscópicas distintas en una lesión	Melanoma
Patrón inespecífico	Lesión pigmentada con falta de características dermatoscópicas distintivas	Melanoma
Características locales		
Retículo pigmentado	Retículo pigmentado típico: retículo pigmentado de color marrón claro u oscuro, entremezclado de forma regular con espacios estrechos, distribuidos en forma más o menos regular a lo largo de la lesión y habitualmente adelgazándose hacia la periferia Retículo pigmentado atípico: retículo negro, marrón o gris con orificio irregulares y líneas gruesas	Lesión melanocítica benigna Melanoma
Puntos-glóbulos	Estructuras negras o marrones, redondas u ovaladas, de varios tamaños, distribuidas de forma regular o irregular dentro de la lesión	Regulares: lesión melanocítica benigna Irregulares: melanoma
Proyecciones radiales	Estructuras lineales, más o menos convergentes distribuidas regular o irregularmente en los bordes de la lesión y que no están claramente combinadas con las líneas del retículo pigmentado	Regulares: lesión melanocítica benigna (Nevus Spitz/Reed) Irregulares: melanoma
Velo azul-gris	Área irregular, desestructurada de pigmentación azul confluyente con apariencia de cristal esmerilado. La pigmentación no puede ocupar toda la lesión y generalmente corresponde a una parte clínicamente elevada de la lesión.	Melanoma
Estructuras de regresión	Despigmentación blanca tipo cicatriz y/o gránulos azulados como pimienta que generalmente corresponden clínicamente a una parte plana de la lesión.	Melanoma
Hipopigmentación	Áreas con pigmentación en menor grado que el resto de la lesión.	Melanoma

Manchas pigmento	de Áreas desestructuradas marrones, negras y/o grises con distribución simétrica o asimétrica dentro de la lesión	Simétrica: lesión melanocítica benigna. Asimétrica: melanoma
Estructuras vasculares	Vasos tipo coma	Nevus dérmico
	Vasos "en horquilla"	Melanoma
	Vasos lineales irregulares	Melanoma
	Vasos puntiformes	Melanoma
	Vasos y/o eritema en el interior de estructuras de regresión	Melanoma
Características relacionadas con la localización		
Cara	Pseudoretículo típico (orificios redondos de igual tamaño correspondientes a los ostium foliculares preexistentes).	Lesiones melanocíticas benignas
	Estructuras anulares-granulares (múltiples puntos azul-grises rodeando los ostium foliculares con una apariencia anular o granular)	Melanoma
	Pseudoretículo gris (pigmentación gris alrededor de los ostia foliculares, formados por la confluencia de estructuras anulares granulares)	Melanoma
	Estructuras romboidales (pigmentación marrón grisácea alrededor de los ostia foliculares con una apariencia romboidal)	Melanoma
	Folículos pigmentados asimétricos (pigmentación anular excéntrica alrededor de las aperturas foliculares)	
Palmas y plantas	Patrón paralelo del surco (pigmentación siguiendo los surcos superficiales)	Nevus acral
	Patrón en celosía (pigmentación siguiendo y cruzando los surcos)	Nevus acral Nevus acral
	Patrón fibrilar (numerosos filamentos pigmentados, finos, perpendiculares a los surcos)	Melanoma
	Patrón paralelo de la cresta (pigmentación alineada a lo largo de las crestas superficiales)	

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

Anexo VI. . Diccionario de términos descriptivos y su correspondiente terminología metafórica

Terminología descriptiva	Terminología metafórica
Líneas	
Líneas, reticuladas	Retículo pigmentado
Líneas, reticuladas y gruesas o líneas reticulares que varían en color	Retículo pigmentado atípico
Líneas, ramificadas	Estrías ramificadas
Líneas, curvadas y gruesas	Patrón cerebriforme / fisuras y criptas
Líneas, paralelas, cortas, que cruzan la cresta (piel volar)	Patrón fibrilar
Líneas, paralelas, finas, en el surco y cruzando la cresta (piel volar)	Patrón en celosía
Líneas, paralelas, finas , en el surco (piel volar)	Patrón paralelo del surco
Manchas	
Manchas, pequeñas, redondeadas u ovaladas	Glóbulos
Manchas, marrones o color piel normal, grandes y poligonales	Patrón en empedrado
Puntos	
Puntos, marrones, centrales (en el centro de espacios hipopigmentados entre líneas reticuladas)	Retículo en diana
Áreas sin estructura	
Áreas sin estructura, marrones o negras	Mancha de pigmento
Áreas sin estructura, azul	Velo azul-blanquecino
Áreas sin estructura, cualquier color	Patrón homogéneo
Áreas sin estructura, marrones, interrumpidas por aberturas foliculares (piel facial)	Pseudoretículo

a. Tabla modificada del artículo: Kittler H, Marghoob AA, Argenziano G, Carrera C, Curiel-Lewandrowski C, Hofmann-Wellenhof R et al. Standardization of terminology in dermoscopy/dermatoscopy: Results of the third consensus conference of the International Society of Dermoscopy. J Am Acad Dermatol. 2016; 74 (6):1093-106.

Anexo VII. Hoja de recogida de variables.

Nº de registro
Fecha de consulta
Nº de Historia clínica
Centro de procedencia
Sexo
Edad
Localización anatómica: 1. Cuello, 2.Tórax, 3.Abdomen, 4.Espalda, 5. Miembros superiores, 6.Miembros inferiores
Variables Clínicas
Aspecto clínico:1. Superficial, 2. Palpable, 3. Nodular
Color: 1. Marrón, 2. Negro, 3. Azul, 4. Rosado, 5. Policromo.
Presencia de 4 o más colores: 1. Presente, 2. Ausente
Diámetro: 1. <6mm, 2. 6-15mm, 3. >15mm.
Simetría: 1.Simétrico, 2. Asimétrico
Borde: 1. Regular, 2. Irregular.
Regresión clínica: 1. Presente, 2. Ausente
Variables Dermatoscópicas
Patrón global: 1. Reticular, 2. Globular, 3. Estallido, 4. Homogéneo, 5. Multicomponente, 6. Inespecífico
Retículo pigmentado: 1. Presente, 2. Ausente
Retículo invertido: 1. Presente, 2. Ausente
Falso retículo invertido: 1. Presente, 2. Ausente
Retículo >50%:1. Presente, 2. Ausente
Retículo central: 1. Presente, 2. Ausente
Retículo periférico: 1. Presente, 2. Ausente
Crisálidas típicas: 1. Presente, 2. Ausente
Crisálidas atípicas: 1. Presentes, 2. Ausentes
Glóbulos: 1. . Presentes, 2. Ausentes
Glóbulos centrales: 1. Presencia, 2. Ausencia
Glóbulos periféricos: 1. Presencia, 2. Ausencia
Puntos: 1. Presencia, 2. Ausencia
Rosetas: 1. Presencia, 2. Ausencia
Hipopigmentación focal: 1. Presencia, 2. Ausencia
Manchas de pigmento: 1. Presencia, 2. Ausencia
Hipopigmentación focal: 1. Presencia, 2. Ausencia

Estructuras vasculares: 1. Presencia, 2. Ausencia
Tipo de vaso presente: 1. puntiformes, 2. horquilla, 3. glomerulares, 4.coma, 5. sacacorchos, 6. Irregulares polimorfos,7. arboriformes
Combinación de estructuras vasculares: 1. Presencia, 2. Ausencia
Tipo de regresión: 1. Blanca, 2. Azul, 3. Mixta, 4. Ausencia
Regresión dermatoscópica >50%: 1. Presencia, 2. Ausencia
Velo azul-blanquecino: 1. Presencia, 2. Ausencia
Áreas azules: 1. Presencia, 2. Ausencia
Áreas rojo-lechosas: 1. Presencia, 2. Ausencia
Áreas poligonales gruesas grises: 1. Presencia, 2. Ausencia
Pseudópodos: 1. Presencia, 2. Ausencia
Proyecciones: 1. Presencia, 2. Ausencia
Ulceración dermatoscópica: 1. Presencia, 2. Ausencia
Variables histológicas
Breslow
Breslow segmentado 1: 1. In situ, 2. <0,8mm, 3. 0,8-2mm, 4. >2mm-4mm, 5. >4mm
Breslow segmentado 2: 1. In situ, 2. <1mm, 3. 1-2mm, 4. >2mm-4mm, 5. >4mm
Nevus asociado: 1. Presencia, 2. Ausencia
Presencia de mitosis: 1. > o igual a 1 mitosis, 2. <1 mitosis
Presencia de regresión histológica: 1. Presencia, 2. Ausencia
Presencia de ulceración histológica: 1. Presencia, 2. Ausencia

BIBLIOGRAFIA

1. Lane-Brown M, Roxanas MG. Laennec's melanosis: The first published description of metastatic melanoma. *Australas J Dermatol*. 2016 May 27.
2. Balch CM, Reintgen DS, Kirkwood JM, Houghton A, Peters L, Ang KK, et al. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 5th Edn. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997 Ch.41.2.
3. *Cancer Incidence in Five Continents, Volume VII*. IARC Scientific Publications No. 143. Lyon: IARC, 1997.
4. Sáenz S., Conejo-Mir J., Cayuela A. Melanoma epidemiology in Spain. *Actas Dermosifiliogr* 2005;96:411-8.
5. Cabanes Domenech A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975- 2006. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer, Centro Nacional de Epidemiología ISCIII.
6. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW. Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. *Cancer J Clin* 1985;35:130-51.
- 7- Robinson JK, Turrisi R. Skills training to learn discrimination of ABCDE criteria by those at risk of developing melanoma. *Arch Dermatol* 2006;142:447-52.

-
- 8- Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *JAMA* 2004;292:2771-6.
 9. Mackie RM. Disorders of the cutaneous melanocytes. In: Burns TBS, Cox N, Griffiths C. *Rook's Textbook of Dermatology*. 7a ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2004: 381-389.
 10. Breslow A. Tumor thickness, level of invasion, and node dissection in stage 1 cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 1975;182:572-5.
 11. Markovic S, Erickson L, Rao R, Weenig R, Pockaj A, Bardia A, et al. Malignant melanoma in the 21st Century, Part 2: Staging, prognosis and treatment. *Mayo Clinic Proc* 2007; 82: 490-513.
 12. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 20;27(36):6199-206.
 13. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006;355(13):1307-17.
 14. Balch CM, Cascinelli N. Sentinel-node biopsy in melanoma. *N Engl J Med* 2006;355(13):1370-1.
 15. Stenius Muller MG, van Leeuwen PA, de Lange-De Klerk ES, van Diest PJ, Pijpers R, Ferwerda CC, et al. The sentinel lymph node status is an important factor for predicting clinical outcome in patients with stage I or II cutaneous melanoma. *Cancer* 2001;91:2041-8.
 16. Van Akkooi AC, de Wilt JH, Verhoef C, Graveland WJ, van Geel AN, Kliffen M, et al. High positive sentinel node identification rate by EORTC melanoma group protocol. Prognostic

indicators of metastatic patterns after sentinel node biopsy in melanoma. *Eur J Cancer* 2006;42(3):372-80.

17- 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;108:17-30.

18- Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005 Nov 17;353(20):2135-47.

19- Fernández Canedo I, Moreno Ramírez D, Valdés Solís P, De Troya Martín M, et al. Ecografía aplicada al manejo del melanoma maligno cutáneo. *Actas dermosifiliogr* 2015; 106 (Spl 1): 10-20.

20- Bessoud B, Lassau N, Koscielny S, Longvert C, Avril MF, Duvillard P, et al. High-frequency sonography and color Doppler in the management of pigmented skin lesions. *Ultrasound Med Biol* 2003 Jun;29(6):875-9.

21. Jasaitiene D, Valiukeviciene S, Linkeviciute G, Raisutis R, Jasiuniene E, Kazys R. Principles of high-frequency ultrasonography for investigation of skin pathology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 Apr;25(4):375-82.

22. Hayashi K, Koga H, Uhara H, Saida T. High-frequency 30-MHz sonography in preoperative assessment of tumor thickness of primary melanoma: usefulness in determination of surgical margin and indication for sentinel lymph node biopsy. *Int J Clin Oncol.* 2009 Oct;14(5):426-30.

-
- 23- Fernández Canedo I, De Troya Martín M, Fúnez Liébana R, Rivas Ruiz F, Blanco Eguren G, Blázquez Sánchez N. Preoperative 15-MHz Ultrasound Assessment of Tumor Thickness in Malignant Melanoma. *Actas Dermosifiliogr* 2013;104:227-31.
- 24- Alarcón I, Carrera C, Puig S, Malvehy J. Utilidad clínica de la microscopia confocal de reflectancia en el manejo del lentigo maligno melanoma. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105(3):13-17.
- 25- Langley R, Walsh N, Sutherland A, Propperova I, Delaney L, Morris S, et al. The diagnostic accuracy of in vivo confocal scanning laser microscopy compared to dermoscopy of benign and malignant melanocytic lesions: a prospective study. *Dermatology*. 2007;215:365-72.
26. Tannousa Z, Mihma MC, Flottea J, González S. In vivo examination of lentigo maligna and malignant melanoma in situ, lentigo maligna type by near-infrared reflectance confocal microscopy: Comparison of in vivo confocal images with histologic sections. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:260-3.
26. Yadav S, Vossaert KA, Kopf AW, Silverman M, Grin-Jorgensen C. Histologic correlates of structures seen on dermoscopy (epiluminiscence microscopy). *Am J Dermatopathol* 1993;15:297-305.
27. Saphier J. Die Dermatoskopie. I. Mitteilung. *Arch Dermatol Syphiol* 1920; 128:1-19.
28. Malvehy J, Puig S, Argenziano G, Bauer R, Blum S, Botella R. *Principles of Dermoscopy*. Barcelona: GEDE, 2002.
29. Braun-Falco O, Stolz W, Bilek P, Merkle T, Landthaler M. Das Dermatoskop. Eine Vereinfachung der Auflichtmikroskopie von pigmentierten Hautveränderungen. *Hautarzt* 1990;41: 131-6.

-
30. Pellacani G, Seidenari S. Comparison between morphological parameters in pigmented skin lesion images acquired by means of epiluminescence surface microscopy and polarized-light videomicroscopy. *Clin Dermatol* 2002; 20:222-7.
31. Marghoob AA, Swindle LD, Moricz CZ, Sánchez Negrín FA, Slue B, Halpern AC, et al. Instruments and new technologies for the in vivo diagnosis of melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:777-97.
32. Benvenuto-Andrade C, Dusza S, Agero A, Scope A, Rajadhyaksha M, Halpern A, et al. Differences Between Polarized Light Dermoscopy and Immersion Contact Dermoscopy for the Evaluation of Skin Lesions. *Arch Dermatol* 2007; 143:329-38.
33. Pehamberger H, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17:571-83.
34. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:679- 93.
35. Stolz W. ABCD rule of dermatoscopy (epiluminescence microscopy). *Skin Res Technol* 1997; 3:217.
36. Menzies SW, Ingvar C, McCarthy WH. Frequency and morphologic characteristics of invasive melanomas lacking surface microscopic features. *Arch Dermatol* 1996; 1178-82.
37. Menzies SW, Crotty K, Ingvar C, McCarthy WH. An atlas of surface of pigmented skin lesions. Third edition. Sydney, McGraw-Hill Book Co.; 2003.

-
38. Soyer HP, Argenziano G, Zalaudek I, Corona R, Sera F, Talamini R. Three-Point Checklist of Dermoscopy. *Dermatology* 2004; 208:27-31.
39. Argenziano G, Catrical. C, Ardigo M, Buccini P, De Simone P, Eibenschutz L, et al. Seven-point checklist of dermoscopy revisited. *Br J Dermatol* 2011; 164:785-90.
40. Henning JS, Dusza SW, Wang SQ, Marghoob AA, Rabinovitz HS, Polsky D, et al. The CASH (color, architecture, symmetry, and homogeneity) algorithm for dermoscopy. *J Am Acad Dermatol* 2007 Jan;56(1):45-52.
41. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: A metaanalysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol* 2008; 159:669-76.
42. Bafounta M, Beauchet A, Aegerter P, Saiag P. Is Dermoscopy (Epiluminiscence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of the diagnostic test. *Arch Dermatol* 2001; 137:1343-50.
43. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol* 2002; 3:159-65.
44. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, et al: Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: A metaanalysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol* 2008; 159:669-76.
45. Ascierto PA, Palmieri G, Celentano E, Parasole R, Caraco C, Daponte A, et al. Sensitivity and specificity of epiluminescence microscopy: evaluation on a sample of 2731 excised

cutaneous pigmented lesions. The Melanoma Cooperative Study. *Br J Dermatol* 2000; 142:893-8.

46. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Argenziano G, Ruocco V. Impact of dermoscopy on the clinical management of pigmented skin lesions. *Clin Dermatol* 2002; 20(3): 200-2.

47. Bauer J, Metzler G, Rassner G, Garbe C, Blum A. Dermatoscopy turns histopathologist's attention to the suspicious area in melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 2001;137(10):1338-40.

48. Kenet RO, Kang S, Kenet BJ, Fitzpatrick TB, Sober AJ, Barnhill RL. Clinical diagnosis of pigmented lesions using digital epiluminescence microscopy. Grading protocol and atlas. *Arch Dermatol* 1993; 129:157-74.

49. Krischer J, Skaria A, Guillod J, Lemonnier E, Salomon D, Braun R, et al. Epiluminescent light microscopy of melanocytic lesions after dermoepidermal split. *Dermatology* 1997; 195:108-11.

50. Massi D, De Giorgi V, Soyer HP. Histopathologic correlates of dermoscopic criteria. *Dermatol Clin* 2001;19:259-68.

51. Crotty KA, Menzies SW. Dermoscopy and its role in diagnosing melanocytic lesions: a guide for pathologists. *Pathology* 2004; 36:470-7.

52. Lozzi GP, Piccolo D, Micantonio T, Altamura D, Peris K. Early melanomas dermoscopically characterized by reticular depigmentation. *Arch Dermatol*. 2007;143(6):808-9.

53. Menzies SW, Crotty KA, McCarthy WH. The morphologic criteria of the pseudopod in surface microscopy. *Arch Dermatol* 1995;131:436-40.

-
54. Balagula Y, Braun RP, Rabinovitz HS, Dusza SW, Scope A, Liebman TN, et al. The significance of crystalline/chrysalis structures in the diagnosis of melanocytic and nonmelanocytic lesions. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(2):1-8.
55. Wang SQ, Marghoob AA, and Scope A. Principles of dermoscopy and dermoscopic equipment. In: Ashfaq A Marghoob, Josep Malvehy, Ralph P Braun. *An Atlas of Dermoscopy, Second Edition*. CRC Press, New York; 2013: 3-9.
56. Menzies SW. A method for the diagnosis of primary cutaneous melanoma using surface microscopy. *Dermatol Clin* 2001 Apr;19(2):299-305.
57. Bassoli S, Borsari S, Ferrari C, Giusti F, Pellacani G, Ponti G, et al. Grey-blue regression in melanoma in situ-evaluation on 111 cases. *J Skin Cancer*. 2011;2011:180980. doi: 10.1155/2011/180980. Epub 2011 Mar 23.
58. Pellacani G, Seidenari S. Preoperative melanoma thickness determination by 20 MHz sonography and digital videomicroscopy in combination. *Arch Dermatol*. 2003;139(3):293-8.
59. González-Álvarez T, Armengot-Carbó M, Barreiro A, Alarcón I, Carrera C, García A, et al. Dermoscopic rosettes as a clue for pigmented incipient melanoma. *Dermatology*. 2014;228(1):31-3.
60. Ayhan E, Ucmak D, Akkurt Z. Vascular structures in dermoscopy. *An Bras Dermatol* 2015;90(4):545-53.
61. Malvehy J, Llambrich A, Puig S. Signos guía en el diagnóstico diferencial en dermatoscopia. *Piel* 2003; 18:85-91.

-
62. Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Vogt T, Landthaler M, Wlotzke U, Cagnetta AB, et al. Improvement of early recognition of lentigo maligna using dermoscopy. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:25-32.
63. Menzies SW, Moloney FJ, Byth K, Avramidis M, Argenziano G, Zalaudek I, et al. Dermoscopic evaluation of nodular melanoma. *Dermoscopic evaluation of nodular melanoma. JAMA Dermatol* 2013;149(6):699-709.
64. Menzies SW, Kreusch J, Byth K, Pizzichetta MA, Marghoob A, Braun R, et al. Dermoscopic evaluation of amelanotic and hypomelanotic melanoma. *Arch Dermatol*. 2008;144(9):1120-7.
65. Jaimes N, Chen L, Dusza SW, Carrera C, Puig S, Thomas L, et al. Clinical and dermoscopic characteristics of desmoplastic melanomas. *JAMA Dermatol* 2013;149(4):413-21.
66. Kittler H, Marghoob AA, Argenziano G, Carrera C, Curiel-Lewandrowski C, Hofmann-Wellenhof R, et al. Standardization of terminology in dermoscopy/dermatoscopy: Results of the third consensus conference of the International Society of Dermoscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(6):1093-106.
67. Taylor BA, Hughes LE. A policy of selective excision for primary cutaneous malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol* 1985;11(1):7-13.
68. O'Donnell BF, Marsden JR, O'Donnell CA, Sanders DSA, Billingham C. Does palpability of primary cutaneous melanoma predict dermal invasion? *J Am Acad dermatol* 1997; 37:68-74.
69. Pellacani G, Seidenari S. Preoperative melanoma thickness determination by 20 MHz sonography and digital videomicroscopy in combination. *Arch Dermatol* 2003;139(3):293-8.

-
70. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Delfino M. Epiluminescence microscopy: criteria of cutaneous melanoma progression. *J Am Acad Dermatol* 1997;37(1):68-74.
71. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Delfino M. Clinical and dermatoscopic criteria for the preoperative evaluation of cutaneous melanoma thickness. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(1):61-8.
72. Pizzichetta MA, Argenziano G, Talamini R, Piccolo D, Gatti A, Trevisan G, et al. Dermoscopic criteria for melanoma in situ are similar to those for early invasive melanoma. *Cancer* 2001;91(5):992-7.
73. Stante M, De Giorgi V, Cappugi P, Giannotti B, Carli P. Non-invasive analysis of melanoma thickness by means of dermoscopy: a retrospective study. *Melanoma Res* 2001;11(2):147-52.
74. Martins da Silva VP, Kida Ikino J, Mazzochi, Sens M, Holthausen Nunes D, Di Giunta G. Dermoscopic features of thin melanomas: a comparative study of melanoma in situ and invasive melanomas smaller than or equal to 1mm. *An Bras Dermatol* 2013;88(5):712-7.
75. Ciudad-Blanco C, Avilés-Izquierdo JA, Lázaro-Ochaita P, Suárez-Fernández R. Dermoscopic findings for the early detection of melanoma: an analysis of 200 cases. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105(7):683-93.
76. González-Álvarez T, Carrera C, Bennassar A, Vilalta A, Rull R, Alos L, et al. Dermoscopy structures as predictors of sentinel lymph node positivity in cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2015;172(5):1269-77.
77. Nagore E, Oliver V, Botella-Estrada R, Moreno-Picot S, Guillén C, Fortea JM. Clinicopathological analysis of 1571 cutaneous malignant melanomas in Valencia, Spain: factors related to tumour thickness. *Acta Derm Venereol* 2006;86(1):50-6.

-
78. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 2002 ;146 Suppl 61:1-6.
79. Ciudad-Blanco C, Avilés-Izquierdo JA, Lázaro-Ochaita P, Suárez-Fernández R. Dermoscopic findings for the early detection of melanoma: an analysis of 200 cases. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105(7):683-93.
80. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics, 1993. *CA Cancer J Clin* 1993 ;43(1):7-26.
81. Hall HI, Miller DR, Rogers JD, Bewerse B. Update on the incidence and mortality from melanoma in the United States. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(1):35-42.
82. Salopek TG, Kopf AW, Stefanato CM, Vossaert K, Silverman M, Yadav S. Differentiation of atypical moles (dysplastic nevi) from early melanomas by dermoscopy. *Dermatol Clin* 2001;19(2):337-45.
83. De Troya-Martín M, Blázquez-Sánchez N, Fernández-Canedo I, Frieyro-EliceGUI M, Fúnez-LiéBana R, Rivas-Ruiz F. Dermoscopic study of cutaneous malignant melanoma: descriptive analysis of 45 cases. *Actas Dermosifiliogr* 2008;99(1):44-53.
84. Ríos L, Nagore E, López JL, Redondo P, Martí RM, R. Fernández-de-Misa R, et al. Registro nacional de melanoma cutáneo. Características del tumor en el momento del diagnóstico: 15 años de experiencia. *Actas Dermosifiliogr* 2013;104(9):789-799.
85. Avilés JA, Lázaro P, Lecona M. Epidemiology and survival of cutaneous melanoma in Spain: a report of 552 cases (1994-2003). *Rev Clin Esp* 2006 ;206(7):319-25.
86. Kindem S, Garcías-Ladaria J, Requena C, Guillén C, Oliver V, Nagore E, et al. Survival advantage of women in localized melanoma mainly relies on clinical-pathological differences

- by sex. A retrospective study of 1607 patients in Valencia, Spain. *Eur J Dermatol* 2015;25(3):247-54.
87. Grange F, Barbe C, Aubin F, Lipsker D, Granel-Brocard F, Velten M, et al. Clinical and sociodemographic characteristics associated with thick melanomas. A population-based, case-case study in France. *Arch Dermatol* 2012;148(12):1370-6.
88. Crocetti E, Fancelli L, Caldarella A, Buzzoni C. Thickness and diameter in melanoma: is there a relation? *Tumori*. 2016;102(1):1-3.
89. Puig S, Argenziano G., Zalaudek I, Ferrara G, Palou J, Massi D, et al. Melanomas that failed dermoscopic detection: a combined clinicodermoscopic approach for not missing melanoma. *Dermatol Surg* 2007;33(10):1262-73.
90. Lallas A, Apalla Z, Ioannides D, Lazaridou E, Kyrgidi A, Broganelli P, et al. Update on dermoscopy of Spitz/Reed naevi and management guidelines by the International Dermoscopy Society. *Br J Dermatol* 2017 Jan 24. doi: 10.1111/bjd.15339.
91. 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;162(2):267-73.
92. Skvara H, Teban L, Fiebiger M, Binder M, Kittler H. Limitations of dermoscopy in the recognition of melanoma. *Arch Dermatol* 2005;141:155-160.
93. Shitara D, Ishioka P, Alonso-Pinedo Y, Palacios-Bejarano L, Carrera C, Malvehy J, et al. Shiny white streaks: a sign of malignancy at dermoscopy of pigmented skin lesions. *Acta Derm Venereol* 2014;94(2):132-7.

-
94. González-Álvarez T, Armengot-Carbó M, Barreiro A, Alarcón I, Carrera C, García A, et al. Dermoscopic rosettes as a clue for pigmented incipient melanoma. *Dermatology* 2014;228(1):31-3.
95. Fikrle T, Pizinger K. Dermatoscopic differences between atypical melanocytic naevi and thin malignant melanomas. *Melanoma Res* 2006;16(1):45-50.
96. Argenziano G, Zalaudek I, Corona R, Sera F, Cicale L, Petrillo G, et al. Vascular structures in skin tumors: a dermoscopy study. *Arch Dermatol* 2004;140(12):1485-9.
97. Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, Ferrara G, Catricalà C, Argenziano G. How to diagnose nonpigmented skin tumors: A review of vascular structures seen with dermoscopy. Part I. Melanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:361-374.
98. 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;150(1):64-71.
99. Pizzichetta MA, Talamini R, Stanganelli I, Puddu P, Bono R, Argenziano G, et al. Amelanotic/hypomelanotic melanoma: clinical and dermoscopic features. *Br J Dermatol* 2004;150(6):1117-24.
100. Gkalpakiotis S, Arenbergerova M, Arenberger P, Sefrnova P. Dermoscopic features of thin melanomas. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:83.
101. Menzies SW, Crotty KA, McCarthy WH. The morphologic criteria of the pseudopod in surface microscopy. *Arch Dermatol* 1995;131(4):436-40.

102. Bassoli S, Ferrari C, Borsari S, Giusti F, Magnoni C, Pellacani G, et al. Negative pigment network identifies a peculiar melanoma subtype and represents a clue to melanoma diagnosis: a dermoscopic study of 401 melanomas. *Acta Derm Venereol* 2013 Nov;93(6):650-5.

