

# Evaluación de la eficacia en el diagnóstico clínico del melanoma: el número necesario a extirpar (NNE)

## Evaluating Accuracy in Melanoma Clinical Diagnosis: The Number Necessary to Excise (NNE)

Fernando de la Barreda,<sup>1</sup> Karen Sánchez-Armendáriz,<sup>1</sup> Larissa Zárate-Flores,<sup>2</sup> Ramón García-Galaviz<sup>3</sup> y Sonia Toussaint-Caire<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Dermatólogo, Hospital Ángeles Lomas

<sup>2</sup> Residente de Dermatología, Centro Dermatológico Pascua

<sup>3</sup> Dermatólogo, práctica privada, San Luis Potosí

<sup>4</sup> Jefa del Servicio de Dermatopatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González

### RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** el número necesario a extirpar (NNE) es un concepto que se utiliza para medir la eficacia en el diagnóstico clínico del melanoma. Se puede expresar como el número de lesiones pigmentadas que deben extirparse para diagnosticar un melanoma. Se han reportado NNE tan altos como 83 para médicos generales y entre 2.7 y 15 para dermatólogos. La proporción de melanoma/melanoma *in situ* (MM/MIS) es una medida adicional cuyo objetivo es fomentar el diagnóstico de lesiones tempranas.

**PACIENTES Y MÉTODOS:** investigamos el NNE y el MM/MIS en un grupo de pacientes atendidos en un consultorio particular en un lapso de un año. El NNE se calculó también para tres subgrupos de pacientes de acuerdo con el motivo de consulta: pacientes que querían hacer un tamizaje para detección temprana de melanoma y en quienes se efectuó un examen completo de piel (ECP); pacientes que acudieron por una lesión pigmentada específica (LPE); y aquellos que consultaron por un problema diferente de piel y en quienes la lesión pigmentada fue un hallazgo incidental (HI).

**RESULTADOS:** en un lapso de un año 341 pacientes fueron evaluados por una lesión pigmentada, a 23 de ellos (6.7%) se les tomaron biopsias, en seis se diagnosticó melanoma; el NNE fue de 3.8 y el MM/MIS de 3. En el grupo de ECP se tomaron siete biopsias en 216 pacientes, ninguna de ellas fue melanoma, por lo tanto el NNE no se pudo calcular, pero hubiera sido al menos de siete. Noventa pacientes consultaron por una LPE, se tomaron 12 biopsias y se encontraron cinco melanomas; el NNE fue de 2.4. En el grupo de HI se llevaron a cabo cuatro biopsias en 36 pacientes, y se diagnosticó MM en uno de ellos, el NNE fue de 4.

**DISCUSIÓN:** el NNE tiene el grave inconveniente de que no mide la sensibilidad, sin embargo, es una medida útil para evaluar nuestra eficacia en el diagnóstico de melanoma. En este estudio encontramos que nuestros NNE y MM/MIS son similares a otros

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** the number necessary to excise (NNE) is a concept used for evaluating clinical accuracy in melanoma diagnosis. It measures how many pigmented lesions have to be excised to diagnose one melanoma. A low NNE means that fewer benign lesions are unnecessarily removed. This number has been reported as high as 83 for general practitioners and between 2.7 and 15 for experienced dermatologists. The melanoma to melanoma *in situ* (MM/MIS) ratio is an additional measure designed to encourage clinicians to detect melanoma at an early stage.

**PATIENTS AND METHODS:** We investigated the NNE and MM/MIS in a group of patients seen by a dermatologist in a private office from February 1 2018 to February 1 2019. NNE was also evaluated separately in three subsets of patients according to reason for consulting: patients who came for cancer screening and had a total body skin examination (TBSE), patients who consulted for a specific pigmented lesion (SPL) and patients that consulted for a different skin problem but in whom a suspicious pigmented lesion was found during clinical exam as an incidental finding (IF).

**RESULTS:** in the time frame of one year, 341 patients were evaluated for pigmented lesions. Biopsies were performed in 23 (6.7%), melanoma was diagnosed in six. Our NNE was 3.8, the MM/MIS ratio was 3. In the TBSE group seven biopsies were taken to 216 patients and none of them was melanoma, so the NNE could not be calculated, but it would be at least seven. Ninety patients consulted for a SPL, 12 biopsies were taken and five melanomas were found. The NNE in this group was 2.4. In the IF group, four biopsies were performed in 36 patients. Melanoma was diagnosed in one, the NNE = 4.

**DISCUSSION:** the NNE has several drawbacks, the most important is that it does not measure sensitivity and, furthermore,

### CORRESPONDENCIA

Dr. Fernando de la Barreda ■ fbarreda3@gmail.com

Hospital Ángeles Lomas, Vialidad de la Barranca 565, Col. Valle de las Palmas, C.P. 52763, Huixquilucan, Estado de México

publicados en la literatura. En el estudio de subgrupos descubrimos que en los pacientes que consultaron por una LPE o aquellos en quienes la lesión pigmentada fue un hallazgo fortuito se tomaron, proporcionalmente, más biopsias y se diagnosticaron más melanomas, que en aquellos que fueron sometidos a un ECP para tamizaje de cáncer de piel.

**CONCLUSIONES:** evaluar nuestro desempeño en el diagnóstico de melanoma nos permite conocer nuestra precisión y compararla con la de otros clínicos. A pesar de sus limitaciones, el NNE es la única forma disponible de hacerlo. Aunque depende principalmente de la habilidad clínica del médico, hay factores atribuibles a la población estudiada y a las características del paciente que influyen en el resultado.

**PALABRAS CLAVE:** *Melanoma, diagnóstico, número necesario a extirpar (NNE)*

## Introducción

En las últimas décadas la incidencia de melanoma maligno (MM) se ha incrementado hasta alcanzar proporciones epidémicas.<sup>1</sup> El melanoma avanzado es una enfermedad devastadora y fatal. En contraste, en sus fases tempranas se puede tratar mediante una resección simple, con tasas de curación de hasta 95%, con mínima morbilidad.<sup>2</sup> Por estas razones, en todo el mundo los dermatólogos intentamos, utilizando nuestras habilidades clínicas y dermoscópicas, identificar esta neoplasia en sus etapas iniciales y extirparlas para examen histopatológico. Al hacer esto, es inevitable la remoción de lesiones melanocíticas de riesgo bajo o nulo, como nevos displásicos y comunes, causando a los pacientes riesgos, molestias y gastos innecesarios. Por lo tanto, es muy importante detectar tantas lesiones tempranas como sea posible y, al mismo tiempo, evitar biopsias inútiles. La experiencia y el buen juicio clínico son fundamentales para hacer un diagnóstico eficaz.<sup>3,4</sup>

Medir nuestra precisión en la detección del MM es importante para saber cómo lo estamos haciendo, identificar posibles fallas e intentar mejorarlas. Esto implica una mayor calidad en la atención a nuestros pacientes. Con el objetivo de evaluar correctamente una prueba o procedimiento diagnóstico, incluido el diagnóstico clínico, debemos medir la sensibilidad, especificidad, así como los valores predictivos positivos y negativos. Desafortunadamente esto no es posible, ya que el estándar de oro es la histopatología, sólo podemos analizar las lesiones que fueron extirpadas, es decir, los falsos y verdaderos positivos.<sup>5</sup>

Para resolver este problema se ha diseñado una estrategia que nos permite evaluar la eficacia del diagnóstico clínico del MM. El número necesario a extirpar (NNE) es

trying to achieve a low NNE might result in a decreased sensitivity. However, it is the only measure of our clinical skill to diagnose melanoma and it can be a good method to evaluate our performance. The MM/MIS ratio is a useful tool to avoid that the aim of a low NNE results in decreased sensitivity.

**CONCLUSIONES:** our NNE of 3.8 and MM/MIS ratio of 3 are in the lower range of the average reported by other groups or clinicians. Our analysis of subsets of patients suggest that lower NNE are obtained in patients that consult for a SPL or in those in which the suspicious lesion was discovered as an IF than in patients who underwent a TBSE for cancer screening.

**KEYWORDS:** *Melanoma, diagnosis, number needed to excise (NNE)*

una forma matemática para conocer la proporción de lesiones benignas y malignas extirpadas. Es análoga al número necesario a tratar (NNT) que se utiliza para medir el efecto de las intervenciones médicas. Se puede expresar como el número de lesiones benignas que tienen que ser extirpadas para identificar un melanoma.<sup>6</sup>

El NNE se obtiene al dividir el total de lesiones extirpadas, nevos comunes (NC), nevos displásicos (ND) y melanomas (MM) entre el número de MM.<sup>7</sup>

$$\text{NNE} = \frac{NC + ND + MM}{MM}$$

Se espera que los clínicos experimentados diagnostiquen las lesiones pigmentadas con un grado aceptable de precisión y, por lo tanto, extirpen un mayor número de lesiones malignas y pocas benignas, con la finalidad de tener un NNE bajo.

Se ha publicado un rango muy amplio de NNE en diferentes contextos clínicos. Un estudio retrospectivo de médicos generales en Australia tuvo un NNE de 83,<sup>8</sup> mientras que dermatólogos experimentados pueden tener un NNE tan bajo como 2.74.<sup>6</sup> Se han establecido diferencias en el NNE entre clínicas especializadas y no especializadas, con resultados de 8.7 y 29.4, respectivamente.<sup>4</sup>

Los valores de NNE para dermatólogos también son variables, pero más uniformes. En una clínica privada en Austria fue de 7.54,<sup>7</sup> mientras que nueve dermatólogos en Inglaterra fluctuaron entre 4.9 y 11.3, con un promedio de 6.3.<sup>9</sup> Un grupo de dermatólogos australianos tuvieron un NNE promedio de 4 en un periodo de un año.<sup>10</sup> En un estudio en Estados Unidos encontraron que un grupo de der-

matólogos tuvieron un NNE de 2.22 para cáncer de piel en general, 1.6 para cáncer de piel no melanoma y 15 para MM.<sup>11</sup>

Diferentes informes muestran que el valor del NNE puede disminuir con el tiempo, lo que sugiere un proceso de aprendizaje. En un estudio<sup>6</sup> el NNE se redujo de 3.46 a 2.74 en un periodo de cinco años, y en otro de 8.2 a 4.8 en un lapso de cuatro años.<sup>12</sup> Argenziano y colaboradores observaron una disminución de 12.8 a 6.8 en un periodo de diez años en clínicas especializadas, pero ninguna reducción en clínicas no especializadas.<sup>4</sup>

La proporción de melanoma maligno y melanoma *in situ* (MM/MIS) es una fórmula que nos permite identificar el grado de detección de lesiones tempranas. Un índice bajo muestra una mayor selección de melanomas *in situ* respecto del MM invasor, con la finalidad de fomentar el diagnóstico de lesiones en fases tempranas y, de esta manera, aumentar la sensibilidad.<sup>6</sup>

Con el objetivo de examinar el NNE y el MM/MIS se realizó un estudio a lo largo de un año en un hospital privado de Ciudad de México.

### Pacientes y métodos

Para evaluar nuestro desempeño en el diagnóstico clínico de melanoma realizamos un estudio prospectivo, observacional, transversal, no aleatorizado (secuencial). Se incluyó a todos los pacientes que fueron evaluados por una o más lesiones pigmentadas entre el 1 de febrero de 2018 al 1 de febrero de 2019. El contexto clínico fue un consultorio de dermatología dentro de un hospital privado de tercer nivel. Aunque habitualmente en nuestro sitio de trabajo hay residentes de dermatología y dermatólogos recién egresados que contribuyen a efectuar diagnósticos, en todos los casos la decisión final de tomar una biopsia recayó en el investigador principal (FB). El diagnóstico fue tanto clínico como dermoscópico. Las lesiones sospechosas se extirparon para análisis histopatológico mediante un sacabocado o una escisión elíptica.

En un subanálisis, de acuerdo con el motivo de consulta, la población del estudio se dividió en tres subgrupos. Grupo I: pacientes que deseaban una revisión para detección de cáncer cutáneo y a quienes se efectuó un examen completo de la piel (ECP); grupo II: pacientes que consultaron por alguna lesión pigmentada específica (LPE); y grupo III: pacientes que consultaron por cualquier otro problema dermatológico pero en quienes, durante el examen clínico, se encontró una lesión sospechosa como hallazgo incidental (HI). El NNE se calculó para la totalidad de los pacientes y para estos tres subgrupos.

Como se estableció previamente, la fórmula utilizada para calcular el NNE fue

$$NNE = \frac{NC + ND + MM}{MM}$$

El índice MM/MIS sólo se calculó para el grupo total.

Se excluyó del estudio a los pacientes que por razones estéticas consultaron para remoción de nevos no sospechosos.

### Resultados

En el periodo de estudio, en el consultorio se atendió a 3 482 pacientes, de los cuales 341 (9.7%) tuvieron al menos una lesión pigmentada que fue evaluada. De los pacientes que se estudiaron, 192 (56%) fueron mujeres y 149 (44%) hombres. La edad promedio fue de 39 años, con un rango de 4-82 años. En estos 341 pacientes se realizaron 23 biopsias (6.7%) y en ninguno se efectuó más de una biopsia. De las biopsias tomadas, 16 fueron benignas y seis melanomas. En un paciente la lesión extirpada no fue melanocítica y se diagnosticó clínica e histológicamente como un carcinoma basocelular pigmentado (CBCP), se incluyó en el estudio porque en el diagnóstico diferencial se consideró la posibilidad de melanoma. Los diagnósticos histopatológicos se muestran en la tabla 1.

El NNE para el grupo total se calculó utilizando la fórmula ya descrita:

$$NNE = \frac{NC(9) + ND(7) + CBCP(1) + MM(6)}{MM} = \frac{23}{6} = 3$$

La proporción MM/MIS se calculó para el grupo total:

$$\frac{MM}{MIS} = \frac{6}{2} = 3$$

Tabla 1. Diagnósticos histopatológicos

DIAGNÓSTICO	NÚMERO
Lesiones benignas	17
Nevo común	7
Nevo de Spitz	2
Nevo displásico	5
Nevo displásico con atipia moderada	1
Nevo displásico con atipia severa	1
Melanoma	6
Melanoma <i>in-situ</i>	2
Melanoma invasor	4
Lesiones no melanocíticas	
Carcinoma basocelular pigmentado	1
<b>Total</b>	<b>23</b>

Los hallazgos en los tres subgrupos de pacientes fueron los siguientes: en el grupo I (ECP), conformado por 215 pacientes, se tomaron siete biopsias (3.2%), todas ellas fueron benignas, de modo que el NNE no se pudo calcular, pero hubiera sido al menos de siete. En el grupo II (LPE), en 90 pacientes se tomaron 12 biopsias (13.3%), cinco de ellas melanomas, para un NNE de 2.4. Finalmente, en el grupo III (HI), se hicieron cuatro biopsias en 36 pacientes (11%), una fue un MM, el NNE fue 4 (tabla 2).

Los factores de riesgo para melanoma no se evaluaron prospectivamente, sin embargo, en el grupo I al menos 47 pacientes tenían historia personal o familiar de melanoma.

## Discusión

Dado que no es posible calcular la sensibilidad, especificidad y valores predictivos, el NNE es, al menos por ahora, la única forma de conocer nuestra eficacia en el diagnóstico de melanoma. Sin embargo, existe considerable controversia respecto de esta evaluación, principalmente debido a que no sólo no mide la sensibilidad, sino que ésta puede ser sacrificada en el intento de obtener un NNE bajo.<sup>13</sup> Considerando lo anterior, Esdaile y colaboradores establecieron el concepto de la relación MM/MIS como una medida para tratar de diagnosticar lesiones tempranas mientras se busca un NNE bajo.<sup>6</sup>

En efecto, un NNE bajo implica una tasa menor de lesiones benignas diagnosticadas incorrectamente como melanomas. Ello supone una reducción de la morbilidad y menores costos de atención, pero no significa una mayor detección de lesiones malignas.

A pesar de esta considerable desventaja, pensamos que la medición del NNE es un indicador útil para evaluar nuestra habilidad respecto de otros clínicos u otros grupos y puede servir de cifra base como parte de un proceso de aprendizaje que podemos obtener con el tiempo y la experiencia.<sup>4,6,12</sup>

El valor del NNE obtenido en este estudio es similar a los publicados por otros grupos.<sup>4,6,7,9-11</sup> La proporción MM/MIS de 3 es parecida a la única que encontramos publicada,<sup>6</sup> en la que este número disminuyó de 3.18 a 1.74 después de un periodo de cinco años.

En este estudio llevamos a cabo un subanálisis en el que separamos a nuestros pacientes en tres grupos de acuerdo con el motivo de consulta. Los resultados son interesantes porque el NNE es diferente para cada uno de ellos. En los pacientes que consultaron por una lesión pigmentada específica, o incluso en aquellos en que la lesión se detectó de manera incidental, proporcionalmente se tomaron más biopsias y se diagnosticaron más melanomas que en aquellos que acudieron para tamizaje de cáncer de piel.

**Tabla 2.** Resultados en subgrupos de pacientes

GRUPO	NÚM. PACIENTES	BIOPSIAS	MELANOMAS	NNE
I. ECP	215	7	0	nd
II. LPE	90	12	5	2.4
III. HI	36	4	1	4
<b>Total</b>	<b>341</b>	<b>23</b>	<b>6</b>	<b>3.8</b>

ECP: examen completo de piel; LPE: lesión pigmentada específica; HI: hallazgo incidental; ND: no disponible.

Es frecuente que a nuestro consultorio acudan pacientes que solicitan un examen de piel con el objetivo de hacer detección temprana de cáncer, específicamente melanoma. En la actualidad no existe evidencia que apoye o refute el tamizaje de población adulta para detección de melanoma en estudios controlados, no obstante, éste se lleva a cabo de forma rutinaria.<sup>14</sup> En una encuesta, 81% de dermatólogos, 60% de médicos generales y 56% de internistas reportaron que lo hacen.<sup>15</sup> Sin embargo, se ha calculado que tendría que examinarse a 25 mil sujetos para evitar una muerte por melanoma.<sup>16</sup>

En tanto que el tamizaje masivo no parece recomendable, llevarlo a cabo en poblaciones de alto riesgo puede lograr una mayor detección de MM. Los sujetos de riesgo son adultos de 35 a 75 años de edad, con historia personal o familiar de melanoma u otras formas de cáncer de piel, queratosis actínicas, piel y pelo claro, una cuenta total de más de 40 nevos, síndrome de nevo displásico, dos o más nevos atípicos, fotodano considerable e historia de quemaduras solares o uso de salones de bronceado.<sup>17,18</sup> En poblaciones de muy alto riesgo en Australia, el país con mayor prevalencia de MM, se ha visto que con un tamizaje estructurado y frecuente se logran altas tasas de detección de melanoma, con una fuerte proporción de lesiones en fases tempranas (Breslow <1 mm) y un NNE de 2.4.<sup>19</sup>

En nuestro estudio no se evaluaron prospectivamente estos factores de riesgo y el grupo de ECP no se seleccionó por ningún criterio específico, por lo tanto, es un grupo muy heterogéneo. Al menos 47 de los 215 sujetos estudiados en este grupo tenían historia personal o familiar de melanoma, pero algunos no tenían los factores de riesgo mencionados anteriormente. Veinticinco menores de edad fueron llevados por sus padres para un examen de tamizaje, y aunque no nos negamos a hacerlo, no encontramos en ellos ninguna lesión relevante o sospechosa y recomendamos no hacer mas evaluaciones hasta la vida adulta. El riesgo de melanoma en niños es muy bajo y se ha reportado un NNE de 2.59 en ellos.<sup>20</sup>

El número reducido de pacientes en el grupo I y su heterogeneidad explican el hecho de que no se detectaran lesiones malignas. Probablemente habría sido necesario examinar un volumen mucho mayor de pacientes y seleccionar a aquéllos con un riesgo significativo para detectar más MM.

De lo anterior podemos concluir que, aunque el NNE depende de la experiencia y capacidad del clínico, hay diversos factores que lo pueden modificar y que son inherentes a la población estudiada, a las características del paciente como su edad, sus factores de riesgo y el contexto clínico en que se presentan.

Es probable que en el futuro dispongamos de técnicas como la microscopía confocal<sup>21</sup> o el análisis genético de células de la epidermis obtenidas mediante una biopsia superficial con cinta adhesiva,<sup>22</sup> que reduzcan o eviten la necesidad de tomar biopsias de espesor total de la piel. Sin embargo, éstas no están disponibles aún a gran escala y las escisiones para examen histopatológico son necesarias para el diagnóstico de melanoma.

### Conclusiones

Evaluar nuestra eficacia diagnóstica nos hace mejores clínicos e incrementa la calidad de nuestra atención. A pesar de sus limitaciones, actualmente el NNE es la mejor forma de conocer nuestro desempeño en el diagnóstico del melanoma. La proporción MM/MMIS mide nuestra capacidad para detectar melanomas en fase temprana. Además de la experiencia y la habilidad del dermatólogo, las características de la población estudiada y de cada paciente influyen en el resultado.

### BIBLIOGRAFÍA

1. American Cancer Society, *Cancer facts and figures 2020*, Atlanta, American Cancer Society, 2020. Disponible en línea.
2. Balch CM, Soong S, Ross MI *et al*, Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0 mm), Inter-group Melanoma Surgical Trial, *Ann Surg Oncol* 2000; 7(2):87-97.
3. Rolfe HM, Accuracy in skin cancer diagnosis: a retrospective study of an Australian public hospital dermatology department, *Australas J Dermatol* 2012; 53:112-7.
4. Argenziano G, Cerroni L, Zalaudek I, Staibano S, Hoffmann-Wellenhof R, Aroaia N *et al*, Accuracy in melanoma detection: a 10-year multi-center survey, *J Am Acad Dermatol* 2012; 67:54-9.
5. Antonio JR, Soubhia RM, D'Avila SC, Caldas AC, Tríduo LA y Alves FT, Correlation between dermoscopic and histopathological diagnoses of atypical nevi in a dermatology outpatient clinic of the Medical School of São José do Rio Preto, SP, Brazil, *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2013; 88(2):199-203.
6. Esdaile B, Mahmud I, Palmer A y Bowling J, Diagnosing melanoma: how do we assess how good we are?, *Clin Exp Dermatol* 2014; 39(2):129-34.
7. Kofler R, Egger M y Kofler H, Suspicious melanocytic lesions: number needed to treat to identify a melanoma, *Clinical Dermatol* 2014; 2:73-6.
8. English DR, Del Mar C y Burton RC, Factors influencing the number needed to excise: excision rates of pigmented lesions by general practitioners, *Med J Aust* 2004; 180(1):16-9.
9. Sidhu S, Williams N y Roberts DL, The number of benign moles excised for each malignant melanoma: the number needed to treat, *Clin Exp Dermatol* 2012; 37:6-9.
10. Chia A, Simonova G, Dutta B, Lim A y Shumack S, Melanoma diagnosis: Australian dermatologists' number needed to treat, *Australasian J Dermatol* 2008; 49:12-5.
11. Wilson RL, Yentzer BA, Isom SP, Feldman SR y Fleischer AB, How good are US dermatologists at discriminating skin cancers? A number-needed-to-treat analysis, *J Dermatol Treat* 2012; 23:65-9.
12. Ahnlide I, Nielsen K y Biellerup M, Diagnosis of pigmented skin tumours in a dermatological setting: different aspects of the number needed to excise as a measure of efficiency, *Acta Derm Venereol* 2014; 94:683-6.
13. Gilmore S, Melanoma screening: informing public health policy with quantitative modelling, *PLoS One* 2017; 12(9): e0182349.
14. Johansson M, Brodersen J, Gøtzsche PC y Jørgensen K, Screening for reducing morbidity and mortality in malignant melanoma, *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2016(9):CD012352.
15. Oliveira SA, Heneghan MK, Cushman LF, Ughetta EA y Halpern AC, Skin cancer screening by dermatologists, family practitioners, and internists: barriers and facilitating factors, *Arch Dermatol* 2011; 147(1):39-44.
16. Rembold CM, Number needed to screen: development of a statistic for disease screening, *BMJ* 1998; 317:307.
17. Rat C, Quereux G, Grimaud C, Gaultier A, Khammari A, Dreno B y Nguyen JM, Melanoma incidence and patient compliance in a targeted melanoma screening intervention. One-year follow-up in a large French cohort of high-risk patients, *European Journal of General Practice* 2015; 21(2):1-7.
18. Watts CG, Cust AE, Menzies SW, Mann GJ y Morton RL, cost-effectiveness of skin surveillance through a specialized clinic for patients at high risk of melanoma, *J Clin Oncol* 2017; 35(1):63-71.
19. Guitera P, Menzies SW, Coates E, Azzi A, Fernández-Penas P, Lilleyman A, Badcock C, Schmid H, Watts CG, Collgros H, Liu R, Van Keumenade C, Mann GJ y Cust AE, Efficiency of detecting new primary melanoma among individuals treated in a high-risk clinic for skin surveillance, *JAMA Dermatol* 2021; 157(5):521-30.
20. Sgubbi P, Savola F, Dika E, Neri I, Fanti PA y Patrizi A, Melanoma and melanocytic nevi in pediatric patients: a single institution experience, *G Ital Dermatol Venereol* 2019; 154:14-7.
21. Alarcón J, Carrera C, Palou J, Alos L, Mavehy J y Puig S, Impact of *in vivo* reflectance confocal microscopy on the number needed to treat melanoma in doubtful lesions, *Br J Dermatol* 2014; 170:802-8.
22. Rivers JK, Copley MR, Svoboda R y Rigel DS, Non-invasive gene expression testing to rule out melanoma, *Skin Therapy Lett* 2018; 23(5):1-4.