

Detección de melanomas sin biopsia mediante parche adhesivo no invasivo

Melanoma detection without biopsy using a
non-invasive adhesive patch

**Detección Temprana de Tecnologías Sanitarias
Nuevas y Emergentes en la RedETS**

Ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Nuevas y Emergentes

SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRODUCTOS DE SALUD



Gobierno
de Canarias

Detección de melanomas sin biopsia mediante parche adhesivo no invasivo

Melanoma detection without biopsy using a
non-invasive adhesive patch

Detección Temprana de Tecnologías Sanitarias
Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Nuevas y Emergentes

SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Gobierno
de Canarias

Detección de melanomas sin biopsia mediante parche adhesivo no invasivo. Autores: Alezandra Torres-Castaño, Miguel Ángel García-Bello, Aythami de Armas Castellano, Himar González-Pacheco, Amado Rivero-Santana, Nerea González-Hernández, Pedro Serrano-Aguilar – Madrid: Ministerio de Sanidad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la salud. – 81 p.; 24 cm.

NIPO: 133-24-031-4

Palabras clave: 1. Detección de melanoma sin biopsia mediante parche adhesivo no invasivo 2. Melanoma 3. Diagnóstico 4. Tecnologías emergentes.

I. Canarias. Servicio Canario de la Salud II. España. Ministerio de Sanidad.

Dirección: Alezandra Torres-Castaño

Autores: Alezandra Torres-Castaño, Miguel Ángel García-Bello, Aythami de Armas Castellano, Himar González-Pacheco, Amado Rivero-Santana, Nerea González-Hernández, Pedro Serrano-Aguilar.

Este documento es una ficha de Evaluación de Tecnologías Nuevas y Emergentes. Su objetivo es proporcionar la información disponible que permita que la evaluación pueda llevarse a cabo en una fase temprana de la aparición de una técnica, tecnología o procedimiento, que se prevé va a tener impacto en la calidad de vida de las personas y en el sistema sanitario. De esta forma, se contribuye a facilitar la toma de decisiones sobre la incorporación de las tecnologías nuevas y emergentes en el sistema sanitario, cuando corresponda llevarla a cabo.

Este documento ha sido realizado por el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de Salud en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan Anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y prestaciones del Sistema Nacional de Salud, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 15 de Junio de 2022.

Para citar este informe: Torres-Castaño A, García-Bello MA, de Armas Castellano A, González-Pacheco H, Rivero-Santana A, González-Hernández N, Serrano-Aguilar P. Detección de melanomas sin biopsia mediante parche adhesivo no invasivo. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2023. Informes de tecnologías emergentes; Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Información dirigida a gestores y profesionales sanitarios.

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de esta ficha de evaluación e influir en su juicio profesional al respecto.

El Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud asume la responsabilidad exclusiva de la forma y el contenido final de esta ficha de evaluación. Las manifestaciones y conclusiones de esta ficha de evaluación son las del Servicio de Evaluación.

Los autores del presente estudio quieren expresar sus agradecimientos a Carlos González Rodríguez por el apoyo técnico en la estrategia de búsqueda y obtención de los artículos de la revisión.

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Edición: 2023

Edita: Ministerio de Sanidad. Servicio Canario de la Salud.

Contacto: atorrcas@sescs.es

Detección de melanomas sin biopsia mediante parche adhesivo no invasivo

Melanoma detection without biopsy using a
non-invasive adhesive patch

Detección Temprana de Tecnologías Sanitarias
Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Nuevas y Emergentes

SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Gobierno
de Canarias

Contribución de los autores

- *Alezandra Torres Castaño*. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de investigación en cronicidad, atención primaria y promoción de la salud (RICAPPS). Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS). Gestión del informe, diseño, revisión de la literatura (selección y extracción y síntesis de datos) y redacción de este informe.
- *Miguel Angel García-Bello*. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de investigación en cronicidad, atención primaria y promoción de la salud (RICAPPS). Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS). Selección de estudios, análisis de datos, redacción y revisión final de este informe.
- *Aythami de Armas Castellano*. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de investigación en cronicidad, atención primaria y promoción de la salud (RICAPPS). Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS). Selección de estudios, redacción y revisión final de este informe.
- *Himar González-Pacheco*. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de investigación en cronicidad, atención primaria y promoción de la salud (RICAPPS). Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS). Selección de estudios, redacción y revisión final de este informe.
- *Amado Rivero Santana*. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de investigación en cronicidad, atención primaria y promoción de la salud (RICAPPS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS). Redacción y revisión final de este informe.
- *Nerea González Hernández*. Instituto de Investigación en Servicios de Salud-Kronikgune, España. Osakidetza, Unidad de investigación Hospital Galdakao-Usansolo, España. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS).

- *Pedro Serrano Aguilar*. Jefe del Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS). Redacción y revisión final de este informe.

Revisores externos

- *Gregorio Carretero Hernández*. Jefe de Servicio de Dermatología. Hospital Doctor Negrín, Las Palmas. Las Palmas de Gran Canaria. Revisión de este informe.
- *Susana Puig Sardá*. Revisión de este informe. Jefa de Servicio de Dermatología. Hospital Clínic de Barcelona, Universidad de Barcelona. Revisión de este informe.
- *Stacey Vandersluis*. Clinical Institutes and Quality Programs, Ontario Health. Canada. Revisión de este informe.
- *Vania Costa*. Clinical Institutes and Quality Programs, Ontario Health. Canada. Revisión de este informe.

Índice

SIGLAS Y ACRÓNIMOS	12
PUNTOS CLAVE	13
KEY POINTS	15
DATOS GENERALES	17
Nombre de la tecnología	17
Compañía elaboradora o que comercializa la tecnología	17
Breve descripción de la tecnología	17
Población diana	19
Descripción de la enfermedad a la que se aplica la tecnología	19
Área de especialización/abordaje	21
Dirección web de los documentos publicados	21
DESARROLLO Y USO DE LA TECNOLOGÍA	23
Grado de desarrollo de la tecnología	23
Tipo y uso de la tecnología	23
Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología	24
Relación con tecnologías previas	24
Tecnología alternativa en uso actual	24
Aportación de la nueva tecnología en relación con la tecnología en uso actual	26
Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones	26
IMPORTANCIA SANITARIA DE LA CONDICIÓN CLÍNICA O LA POBLACIÓN A LA QUE SE APLICA	27
Incidencia/Prevalencia	27
Carga de la enfermedad	27
REQUERIMIENTOS PARA USAR LA TECNOLOGÍA	29
Requerimiento de infraestructura y formación	29
Coste y precio unitario	29
RIESGOS Y SEGURIDAD	31
EVIDENCIA IDENTIFICADA	33
Resultados de la búsqueda	33
Características de los estudios incluidos	34

Calidad metodológica	37
EFICACIA Y EFECTIVIDAD	39
Precisión diagnóstica	39
Precisión diagnóstica comparada	41
Utilidad Clínica	41
Interpretación de los resultados*	43
Ampliación de la interpretación de los resultados*	45
IMPACTOS	51
Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología	51
Impacto económico de la tecnología	51
Impacto en salud	51
DIFUSIÓN E INTRODUCCIÓN ESPERADA DE LA TECNOLOGÍA	53
RECOMENDACIONES E INVESTIGACIÓN EN CURSO	55
Investigación en curso	55
Guías y directrices	55
REFERENCIAS Y FUENTES CONSULTADAS	57
ANEXOS	61
Anexo 1. Metodología empleada	61
Anexo 2. Metodología empleada Checklist de EUnetHTA para la adaptación de informes de ETS previos	64
Anexo 3. Estructura de actualización y adaptación al contexto local del informe de ETS previo	69
Anexo 4. Estrategia de búsqueda (Tomada del informe de Ontario Health) [3]	71
Anexo 5. Diagrama de flujo	73
Anexo 6. Estudios excluidos	74
Anexo 7. Evaluación del riesgo de sesgo de la Revisión sistemática: Escala AMSTAR-2	76
Anexo 8. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales: Escala Quadas-2	77

Índice de tablas, ilustraciones y figuras

Tabla 1. Resumen de los resultados de las revisiones Cochrane sobre las pruebas para identificar lesiones sospechosas de melanoma.....	25
Tabla 2. Resultados de la búsqueda bibliográfica.....	33
Tabla 3. Características de los estudios incluidos	35
Tabla 4. Valoración del riesgo de sesgo	38
Tabla 5. Valores predictivos positivos y negativos a diversas tasas de prevalencia	40
Tabla 6. Estimación mediante intervalos confidenciales de exactitud diagnóstica por cada 1.000 pacientes, para diferentes niveles de prevalencia de melanoma en lesiones melanocíticas	47
Tabla 7. Estudios en marcha sobre el uso del parche adhesivo no invasivo para la detección del melanoma.....	55
Ilustración 1. Toma de muestras de ARN mediante parche adhesivo no invasivo	18
Figura 1. Sensibilidad y especificidad del ensayo de lesión pigmentada (PLA) .	40
Figura 2. Odds Ratios diagnósticos del ensayo de lesión pigmentada (PLA)	41
Figura 3. Sensibilidad y especificidad comparando inspección visual versus ensayo de lesión pigmentada (PLA), Ferris et al. (2017).....	41

Siglas y acrónimos

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
CSD	Daño solar acumulado
EGIR™	Método de recuperación de información genética epidérmica
ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
FDA	Food and Drugs Administration
IC	Intervalo de confianza
LINC00518	Largo no codificante intergénico 518
MAPK	Proteína quinasa activada por mitógeno
NF1	Neurofibromina 1
NRAS	Neuroblastoma RAS
OMS	Organización Mundial de la Salud
PLA	Parche adhesivo no invasivo
PRAME	Antígeno expresado preferentemente en melanoma
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
TERT	Telomerasa transcriptasa inversa
TS	Tape stripping
UV	Ultravioleta

Puntos clave

Este documento es una ficha de Evaluación de Tecnologías Nuevas y Emergentes. Su objetivo es proporcionar la información disponible, críticamente valorada, que permita que la evaluación pueda llevarse a cabo en una fase temprana de la aparición de una técnica, tecnología o procedimiento que se prevé va a tener impacto en la calidad de vida de las personas y en el sistema sanitario. Se contribuye así a facilitar la toma de decisiones sobre la incorporación de las tecnologías nuevas y emergentes en el sistema sanitario, cuando corresponda llevarla a cabo.

- España presenta una de las tasas más bajas de incidencia y mortalidad en melanoma de Europa. No obstante, se trata de una de las enfermedades con mayor auge.
- La incidencia de los cánceres de piel, como el melanoma, sigue aumentando a pesar de la mayor concienciación sobre los riesgos de la exposición al sol y la disponibilidad de protección solar entre los ciudadanos. El melanoma se puede prevenir en gran medida, y la prevención es la estrategia más rentable para reducir la carga de la enfermedad y los costes generados por el tratamiento.
- El *Pigmented Lesion Assay* (PLA, de acuerdo a las siglas en inglés) combina la toma no invasiva de muestras de tejido cutáneo, a través de la aplicación de un parche adhesivo sobre la lesión melanocítica bajo sospecha, con el análisis de las mismas para la expresión de dos genes que correlacionan con la existencia de melanoma, el ácido ribonucleico (ARN) largo no codificante intergénico 518 (LINC00518) y el antígeno expresado preferentemente en melanoma (PRAME). El PLA también se conoce con el nombre de *tape stripping*.
- Según la recomendación del fabricante, las muestras que resultan positivas para la expresión de alguno de los dos genes, deben ser sometidas al diagnóstico confirmatorio mediante biopsia, o descartar la opción de la biopsia si las muestras resultan negativas.

- El PLA es una tecnología emergente que no se encuentra comercializada en España. No se pudo estimar el impacto económico de la tecnología, ya que no se obtuvo respuesta del fabricante sobre los precios estimados del PLA en España y Europa.
- La evidencia encontrada acerca del rendimiento diagnóstico del PLA para la detección de melanomas no es suficiente para respaldar conclusiones sobre su impacto en la salud de los pacientes con lesiones melanocíticas sospechosas de melanoma.
- El PLA se presenta como una herramienta que podría ser de apoyo a la toma de decisiones de los dermatólogos sobre si realizar una biopsia, una vez el paciente entra en el circuito de cuidado especializado de dermatología, sin embargo, no parece haber demostrado su valor real para ayudar en esta fase.

Key Points

This document is a New and Emerging Technologies Assessment sheet. Its objective is to provide the information available, critically valued, that allows the evaluation to be carried out at an early stage of the appearance of a technique, technology or procedure that is expected to have an impact on the quality of life of people and in the healthcare system. In this way, it contributes to facilitating decision-making on the incorporation of new and emerging technologies in the health system, when it corresponds to carrying it out.

- Spain has one of the lowest melanoma incidence and mortality rates in Europe. However, it is one of the fastest growing diseases.
- The incidence of skin cancers, such as melanoma, continues to rise despite increased awareness of the risks of sun exposure and the availability of sun protection among the public. Melanoma is largely preventable, and prevention is the most cost-effective strategy to reduce the burden of disease and the costs generated by treatment.
- The *Pigmented Lesion Assay (PLA)* combines non-invasive skin tissue sampling, through the application of an adhesive patch over the suspected melanocytic lesion, with analysis of the samples for the expression of two genes that correlate with the existence of melanoma, long non-coding intergenic ribonucleic acid (RNA) 518 (LINC00518) and preferentially expressed melanoma antigen (PRAME). PLA is also known as tape stripping.
- According to the manufacturer's recommendation, samples that test positive for the expression of either of the two genes in the main assay should be subjected to confirmatory diagnosis by biopsy, or to discard the biopsy option if the samples are negative.
- The PLA is an emerging technology that is not marketed in Spain. The economic impact of the technology could not be estimated, since no response was obtained from the manufacturer regarding the estimated prices of PLA in Spain and Europe.

- The evidence found on the diagnostic performance of PLA for melanoma detection is not sufficient to support conclusions on its impact on the health of patients with melanocytic lesions suspicious for melanoma.
- The PLA is presented as a tool that could support dermatologists' decision-making on whether to perform a biopsy once the patient enters the specialised dermatology care circuit, however, it does not seem to have demonstrated its real value in helping at this stage.

Datos generales

Nombre de la tecnología

Parche adhesivo no invasivo para la detección del melanoma. Específicamente: *Pigmented Lesion Assay (PLA)* de acuerdo con el fabricante: DermTech™.

Compañía elaboradora o que comercializa la tecnología

El parche adhesivo no invasivo para la detección del melanoma que está comercializado en Estados Unidos y Canadá es el DermTech Smart Sticker™, de la empresa DermTech, Inc (La Jolla, CA) [1].

Breve descripción de la tecnología

El parche adhesivo no invasivo (en adelante PLA, de acuerdo a las siglas en inglés de la empresa que lo comercializa) es una tecnología emergente que no se encuentra comercializada en España. El PLA combina la toma no invasiva de muestras de tejido cutáneo, a través de la aplicación de un parche adhesivo sobre la lesión melanocítica bajo sospecha, con el análisis de las mismas para la expresión de dos genes que correlacionan con la existencia de melanoma, el ácido ribonucleico (ARN) largo no codificante intergénico 518 (LINC00518) y el antígeno expresado preferentemente en melanoma (PRAME) [2,3].

Mediante la aplicación de un parche adhesivo propiedad de DermTech, Inc (La Jolla, CA) sobre la lesión melanocítica a examinar (Ilustración 1), se toman muestras de RNA del estrato córneo y se lleva a cabo una reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa y un microanálisis del ácido desoxirribonucleico (ADN) para evaluar la expresión de los genes LINC00518 y PRAME [4]. Siendo estos dos genes los que, según los estudios realizados en el desarrollo de la tecnología, han mostrado la mayor precisión para predecir el riesgo de melanoma [2,5,6].

La muestra de tejido recogida con el parche adhesivo, se envía al laboratorio de DermTech en California, Estados Unidos. Con un

almacenamiento adecuado, las muestras pueden analizarse hasta 11 días después de la recogida (Informe ETS, Ontario).

Si se dispone de material genético adicional tras este primer análisis ensayo, la compañía ofrece la posibilidad de realizar un análisis complementario para evaluar las mutaciones del gen telomerasa transcriptasa inversa (TERT), asociado de forma independiente con una enfermedad más agresiva y una peor supervivencia general, siendo útil para la estratificación de riesgo de la enfermedad [7].

Ilustración 1. Toma de muestras de ARN mediante parche adhesivo no invasivo



Fuente: Gerami P, Yao Z, Polsky D, Jansen B, Busam K, Ho J, Martini M, Ferris LK. *Development and validation of a noninvasive 2-gene molecular assay for cutaneous melanoma*. J Am Acad Dermatol. 2017 Jan;76(1):114-120.

Según la recomendación del fabricante, las muestras que resultan positivas para la expresión de alguno de los dos genes del análisis principal, deben ser sometidas al diagnóstico confirmatorio mediante biopsia, o descartar la opción de biopsia si las muestras resultan negativas [2].

De acuerdo con el programa de cobertura sanitaria del Gobierno de Estados Unidos, Medicare [8], el PLA está indicado únicamente para su uso en:

- Lesiones cutáneas melanocíticas primarias de entre 5 mm y 19 mm
- Lesiones en las que la piel está intacta (es decir, lesiones no ulceradas o no sangrantes)
- Lesiones que no contengan una cicatriz o que hayan sido biopsiadas previamente

- Lesiones no localizadas en zonas de psoriasis, eczema o afecciones cutáneas similares
- Lesiones no diagnosticadas clínicamente como melanoma
- Lesiones en zonas que no sean las palmas de las manos, las plantas de los pies, las uñas, las mucosas y las zonas cubiertas de pelo que no puedan recortarse
- El PLA no está pensado para ser utilizado como prueba de cribado en pacientes sin lesiones cutáneas melanocíticas. Tampoco está contemplado como prueba complementaria en lesiones que se considera que ya justifican una biopsia. El PLA es una herramienta de apoyo a la decisión para las lesiones melanocíticas atípicas antes de la decisión de realizar una biopsia.
- El uso del PLA debe ser ordenado por un médico u otro profesional sanitario cualificado.

Población diana

Esta tecnología está dirigida a personas mayores de 18 años con lesiones melanocíticas bajo sospecha de melanoma basada en la evaluación clínica de sus características morfológicas y de la sintomatología asociada a las mismas.

Descripción de la enfermedad a la que se aplica la tecnología

El melanoma es un tipo de cáncer derivado de los melanocitos, células dendríticas que, aunque también se encuentran en folículos pilosos, úvea, epitelio mucoso y meninges, existen principalmente en la capa basal de la epidermis [9,10]. En la mayoría de los melanomas, la activación de mutaciones en los genes BRAF o neuroblastoma RAS (NRAS), así como la inactivación de mutaciones en el gen de la neurofibromina 1 (NF1), dan lugar a la señalización de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), que promueve el crecimiento y la supervivencia celular [9].

Los diferentes patrones de crecimiento de las lesiones han dado lugar a la clasificación clínico-patológica de los melanomas. Sin embargo, de manera más reciente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha llevado a cabo una clasificación que atiende a su tipo de patogénesis y al grado de asociación de este con la exposición a la radiación solar, factor exógeno más relevante en el desarrollo de melanomas [9,11]. Esta clasificación diferencia, principalmente, los melanomas típicamente

asociados con la exposición a la radiación solar o con el daño solar acumulado (CSD) y los melanomas no asociados consistentemente con la exposición a la radiación solar o el CSD.

Respecto al enfoque del diagnóstico actual, la mayoría (70%) de los melanomas son descubiertos por primera vez por el paciente o sus familiares como un lunar con un aspecto inusual o cambiado. La evaluación del médico comienza la valoración clínica mediante la inspección visual de la lesión y de la piel circundante. Es comúnmente aceptado el uso de los "criterios ABCDE" comunes para identificar los melanomas potenciales para la biopsia a través de la inspección visual. Se trata de un acrónimo de: **asimetría**; **bordes** irregulares; variación de **color** dentro de la lesión, incluyendo posibles tonos de marrón, negro, rojo, gris o blanco; crecimiento del **diámetro** que puede ser mayor de 6 mm; y **evolución** de la lesión, incluyendo posibles cambios de forma y/o color, o nuevos síntomas, como picor o sensibilidad. Sin embargo, el cumplimiento estricto de estos criterios puede hacer que se pasen por alto algunos casos. Además de la inspección visual, es usada la dermatoscopia (un examen de la piel con una herramienta de aumento especializada) para apoyar la evaluación visual del médico y mejorar la precisión del diagnóstico. Las lesiones que siguen siendo sospechosas de melanoma se someten a una biopsia y las muestras se envían a un histopatólogo para una investigación más profunda. La histopatología es el estudio de los cambios microscópicos en los tejidos causados por la enfermedad, y se utiliza para diagnosticar el melanoma.

La biopsia y la histopatología se consideran el *gold standard* para el diagnóstico del melanoma; sin embargo, se considera un estándar de referencia imperfecto, ya que el diagnóstico depende de la interpretación de las células por parte del histopatólogo, y aunque existen unos criterios fijados, no siempre hay acuerdo entre los patólogos. Además, el tamaño de la lesión puede afectar al diagnóstico, puesto que la histopatología tiende a demostrar una mayor precisión en las lesiones de más de 6 mm de diámetro. Una de las razones de esta inconsistencia puede ser que cuando se sospecha de una lesión melanocítica pequeña (< 4 mm), resulta difícil distinguir el melanoma de los *nevus* (lesiones benignas, no cancerosas), ya que no hay suficientes características clínicas definitivas presentes.

En España los pacientes deben acudir a un dermatólogo, quien tiene la responsabilidad de determinar la necesidad de realizar una biopsia para confirmar el diagnóstico de melanoma. En distintas regiones de España, se ha implementado la dermatoscopia en asistencia primaria, que mejora más de un 25% la precisión diagnóstica (mejorando la sensibilidad sin

alterar la especificidad) [12]. En la actualidad, existe además una extensa implementación de la teledermatología [13] para derivar las consultas de asistencia primaria a dermatología, en ocasiones utilizando teledermatoscopia[14]. Con ella se reducen las listas de espera y las visitas presenciales mejorando el diagnóstico precoz del melanoma.

La aproximación terapéutica recomendada para los melanomas cutáneos es el tratamiento quirúrgico. Cuando este no es factible, o cuando se determine la existencia de riesgo de recurrencia tras la resección, la radioterapia y la inmunoterapia deberán ser tenidas en cuenta[15,16].

Área de especialización/abordaje

Dermatología.

Dirección web de los documentos publicados

No se han localizado informes completos sobre esta tecnología en ninguna de las agencias de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (RedETS). En el ámbito internacional se encontró un informe de Evaluación de tecnología sanitaria reciente de la agencia Ontario Health [3], publicado en 2021. Se encuentra disponible en el siguiente enlace: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8196402/>.

Desarrollo y uso de la tecnología

Grado de desarrollo de la tecnología

La tecnología del PLA se ha ido desarrollando a lo largo de la última década. En 2011 se publicaron resultados del progreso de confección de un parche adhesivo por parte de DermTech, entonces denominado “método de recuperación de información genética epidérmica” (EGIR™, por sus siglas en inglés), en los que se analizaba la adecuación del mismo para la toma no invasiva de muestras de material genético del estrato córneo [17]. En este estudio también se trataba de evaluar la expresión de un conjunto de genes suficiente para la determinación precisa de la presencia de melanoma. Así, de un panel inicial de 422 genes, los investigadores determinaron un conjunto de 17, entre los que ya figuraba el PRAME.

En 2014 se presentaron nuevos resultados en el desarrollo del PLA, reduciendo el número de genes del panel a dos, concretamente, el CMIP y el LINC00518 [18]. Finalmente, en 2017 se determinó la combinación de genes cuya expresión evalúa el PLA, PRAME y LINC00518, como la más adecuada [2], a la que se añadiría la evaluación de mutaciones del TERT como análisis adicional para la estratificación de riesgo [7], conformando el método comercializado actualmente por DermTech.

Si bien existe cierta evidencia sobre el efecto del uso del PLA [19], su uso actual es limitado. Se comercializa en EE.UU. y aparece dentro de la cobertura del Medicare[8]. También se comercializa en algunas regiones de Canadá, aunque en este país no está financiado por el Servicio Nacional de Salud y no suele estar cubierto por los seguros privados de salud [3].

Tipo y uso de la tecnología

La utilización de esta tecnología es complementaria en la fase de diagnóstico. El PLA sería empleado para aportar un mayor nivel de información a los profesionales clínicos en la caracterización de lesiones melanocíticas sospechosas de melanoma, prestando apoyo en la decisión de llevar o no a cabo una confirmación diagnóstica mediante biopsia.

Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología

De implementarse, el ámbito de aplicación de esta tecnología sería en el ámbito ambulatorio de las consultas de dermatología.

Relación con tecnologías previas

El PLA también se conoce con el nombre de *tape stripping* (TS). El TS es una técnica que tuvo sus primeros desarrollos en 1951 y que ha vuelto a ser recuperada por la dermatología moderna. Se trata de un proceso por el que se eliminan las capas sucesivas del estrato córneo mediante la tracción sobre la superficie de la piel con una sustancia adhesiva. El *stripping* del estrato córneo proporciona más datos sobre las secreciones del cuerpo laminar, la regeneración epitelial, la cicatrización de heridas, el pH del estrato córneo, el contenido lipídico, los procesos inflamatorios y neoplásicos, la permeabilidad y la cinética epidérmicas y el microbioma epidérmico. Esta muestra puede ser procesada después mediante diversos métodos de preparación para su posterior estudio[4].

Tecnología alternativa en uso actual

El estándar actual para el diagnóstico de melanoma es la inspección visual de la lesión con el uso de dermatoscopia [20] así como el uso de otras técnicas de imagen más precisas como la microscopía de reflectancia confocal [20], seguida de una biopsia y posterior análisis histopatológico del tejido extirpado [21].

Las técnicas dermatoscópicas son fundamentales en la caracterización morfológica de las lesiones melanocíticas, mejorando la eficacia diagnóstica de la inspección visual simple [22]. La Guía interdisciplinaria europea basada en el consenso para el diagnóstico de melanoma advierte que la dermatoscopia debe usarse siempre que se evalúe una lesión melanocítica, y no solo en aquellas que se consideren clínicamente sospechosas [20]. Adicionalmente, la fotografía secuencial de cuerpo completo y la dermatoscopia digital contribuyen significativamente a la detección temprana del melanoma, especialmente en el contexto de individuos de alto riesgo [20].

Además de la dermatoscopia, se pueden considerar algunos nuevos métodos no invasivos incorporados en los contextos clínicos para incrementar la precisión del diagnóstico de lesiones ambiguas. Existen métodos ópticos, como la microscopía confocal de reflectancia, las

imágenes multispectrales o la tomografía de coherencia óptica; mediciones eléctricas de la piel, como la espectroscopia de impedancia eléctrica, y métodos de obtención de imágenes térmicas [20,21].

La tabla 1 muestra el resultado de las revisiones Cochrane sobre las pruebas que actualmente se utilizan para la detección de lesiones con sospecha de melanoma.

Tabla 1. Resumen de los resultados de las revisiones Cochrane sobre las pruebas para identificar lesiones sospechosas de melanoma.		
Prueba diagnóstica	Descripción de subgrupo	Resultados
Inspección visual	Pruebas previas limitadas (atención primaria)	Las inspecciones presenciales son más precisas que las inspecciones por imágenes. DOR relativo 8,54 (IC95%: 2,89-25,3)
	Derivación a un especialista (dermatólogo)	Los especialistas tienen una mayor especificidad en la selección de lesiones para la escisión que los médicos de atención primaria. DOR relativo 1,51 (IC95%: 0,32-7,09)
Dermatoscopia	Inspección visual presencial y dermatoscopia*	La dermatoscopia es más eficaz que únicamente la inspección visual. DOR relativo 4,7 (IC95%: 3,0-7,5)
	Dermatoscopia basada en imágenes*	Las inspecciones presenciales son más precisas que las realizadas por imagen. DOR relativo 4,6 (IC95%: 2,4-9,0)
Microscopia confocal de reflectancia (MCR)	MCR presencial ≥ 3	La MCR (Vivascope) es más precisa que la dermatoscopia. DOR relativo 4,82 (IC95%: 2,16-10,8)
Aplicaciones móviles para clasificar las lesiones cutáneas sospechosas	Alto riesgo de melanoma versus no melanoma	Las aplicaciones móviles, por el momento, no han demostrado suficiente precisión.
IC: Intervalo de confianza, DOR: Odds Ratio diagnóstica. * En un análisis de subgrupos, la revisión no encontró ninguna diferencia en la precisión según la experiencia o la capacitación del evaluador; sin embargo, los autores del estudio reconocen que la mayoría (95%) de sus estudios incluidos fueron en especialistas y no profesionales sanitarios de atención primaria.		

Aportación de la nueva tecnología en relación con la tecnología en uso actual

Las técnicas dermatoscópicas presentan una sensibilidad y especificidad altas [21], aunque una limitación puede ser que para su desarrollo se requiere dermatólogos adiestrados. Los tiempos de espera entre biopsia y diagnóstico histopatológico suelen ser de 7-10 días, sin embargo, este tiempo no tiene significado en cuanto al posterior pronóstico o manejo del melanoma.

Con el objetivo de minimizar el riesgo de realizar un diagnóstico erróneo de melanomas, las lesiones dermatoscópicamente ambiguas y las positivas, son sometidas a biopsia y el tejido es analizado mediante histopatología [21]. Además, si bien los procedimientos de inspección visual y dermatoscopia son de utilidad en la detección del melanoma, estos pueden ser limitados para el diagnóstico en estados tempranos [23].

La adición del PLA en el procedimiento diagnóstico de melanoma, podría ser de apoyo a los profesionales clínicos en la toma de decisiones sobre la pertinencia de la realización de biopsias de lesiones cutáneas sospechosas de melanoma. Es de considerar el tiempo que se toma el fabricante en realizar y enviar de vuelta el resultado del análisis genético, una vez se ha enviado la muestra [24].

Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones

A la fecha de realización de este informe no se ha encontrado información sobre la aprobación del PLA por parte de la Food and Drugs Administration (FDA). No se ha encontrado evidencia tampoco de que el PLA tenga el registro Europeo.

Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que se aplica

Incidencia/Prevalencia

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) estima, en su informe *Las cifras del cáncer en España 2022*, que un 4,3% de los casos de cáncer en España son melanomas, lo que supone una prevalencia en población general del 0,2% (97.546 personas) a 31 de diciembre de 2020 [25].

En cuanto a la incidencia para el año 2022, SEOM estima que se presentarán 7.474 nuevos casos de melanoma, lo que equivale a una incidencia de 16 casos por cada 100.000 personas/año y a un 2,7% del total de nuevos cánceres [25].

Carga de la enfermedad

La incidencia de los cánceres de piel, como el melanoma, sigue aumentando a pesar de la mayor concienciación sobre los riesgos de la exposición al sol y la disponibilidad de protección solar entre los ciudadanos. El melanoma se puede prevenir en gran medida, y la prevención es la estrategia más rentable para reducir la carga de la enfermedad y los costes generados por el tratamiento. Un factor que contribuye a esta creciente incidencia de quemaduras solares y cáncer de piel está relacionado con el escaso cumplimiento de las directrices de protección ultravioleta (UV) por parte de la población.

De otra parte, los métodos convencionales de detección y diagnóstico del melanoma, como la inspección visual y la dermatoscopia, son útiles para la detección de tumores, sin embargo, estos métodos a menudo no logran detectar los tumores en fases tempranas debido a su incapacidad para detectar las alteraciones moleculares causantes del cáncer antes de la formación de un tumor visible. Ante el aumento de las tasas de melanoma y otros cánceres de piel, urge adoptar enfoques más eficaces tanto para la prevención como para la detección precoz y diagnóstico que permitan reducir el gasto sanitario, la morbilidad y la

mortalidad de esta enfermedad [23]. La detección precoz es especialmente crucial, ya que las tasas de supervivencia son sustancialmente mejores cuando el cáncer se detecta en sus primeras fases. La tasa de supervivencia a 5 años es del 97% para los melanomas diagnosticados en el estadio 1A (el estadio de detección más temprano del melanoma invasivo). Sin embargo, solo hay una tasa de supervivencia del 15 al 20% cuando se diagnostica en el estadio 4 (el estadio más avanzado del cáncer)[3].

Requerimientos para usar la tecnología

Requerimiento de infraestructura y formación

Para el uso de estos sistemas es preciso disponer de profesionales sanitarios con formación adecuada, que garanticen su uso apropiado. En el sitio web oficial del fabricante (DermTech) se informa que, si el paciente no puede acudir presencialmente al médico, éste puede solicitar la prueba y a través de telemedicina se le guiará para recoger la muestra bajo su supervisión clínica.

Coste y precio unitario

La tecnología no está comercializada en Europa y no se consiguió información por parte del representante del fabricante en el continente europeo. En base a los datos informados por Ontario Health [3], el coste del test PLA correspondería a 222,74 € de 2022. Este coste incluye el kit de la prueba, el envío de la misma, la realización del análisis de la muestra, los reactivos, etc. Este precio debe tomarse con cautela ya que podría diferir del precio que pueda ofertar el fabricante para España.

Riesgos y seguridad

No se han informado efectos adversos graves que comprometan la salud física y mental derivados del uso de esta tecnología.

Evidencia identificada

Resultados de la búsqueda

La metodología empleada para la elaboración de esta ficha de tecnología emergente se encuentra en el Anexo 1. Inicialmente, se realizó una búsqueda manual preliminar para localizar posibles informes de evaluación de tecnología sanitaria (ETS) emitidos por otras agencias y/o RS previas sobre el tema que pudieran proveer información de fondo de interés para nuestra revisión. Dado que se encontró un informe de ETS reciente de la agencia Ontario Health [3], publicado en 2021, se llevó a cabo una actualización de la búsqueda de dicho informe hasta la actualidad; esto es partiendo del año 2019 hasta el 16 de septiembre de 2022. La estrategia de búsqueda completa se puede consultar en el Anexo 4.

Se localizaron inicialmente 991 referencias bibliográficas, 882 una vez eliminados los 109 duplicados. A partir de la lectura de títulos y resúmenes se seleccionaron 31 referencias, de las cuales se eliminaron 13 por ser resúmenes y 18 fueron revisadas a texto completo. Finalmente, se seleccionaron 3 estudios. Dado que el informe de Ontario Health contenía los estudios encontrados en la criba y otros 4 nuevos decidimos adaptar la evidencia ofrecida en este informe. Un nuevo estudio fue incluido en la fase de revisión por parte de uno de los revisores. El Anexo 5 muestra el diagrama de flujo con las referencias bibliográficas incluidas y excluidas a lo largo del proceso. El listado de los artículos excluidos puede verse en el Anexo 6. El detalle de las bases de datos consultadas puede verse en la tabla 2.

Tabla 2. Resultados de la búsqueda bibliográfica				
Base de datos	Plataforma de acceso	Fecha inicial	Fecha de acceso	Nº de resultados
Medline	Ovid SP	2019	16/09/2022	185
EMBASE	Elsevier	2019	16/09/2022	773
Cochrane	Wiley	2019	16/09/2022	33
TOTAL				991
Duplicados (tras fusionar las búsquedas)				109
TOTAL, sin duplicados				882
Fuente: Elaboración propia con los datos obtenidos de las bases de datos				

Características de los estudios incluidos

Se ha incluido en esta revisión un informe de evaluación de tecnología sanitaria de la agencia de Ontario Health [3]. Por ello se ha pasado el Checklist de EUnetHTA para la adaptación de informes de ETS [26]. El resultado de este Checklist puede verse en el Anexo 2. La estructura de actualización y adaptación al contexto local del informe de ETS previo, puede verse en Anexo 3.

El informe de Ontario incluyó 7 estudios, las características de estos estudios y del estudio incluido en la fase de revisión Skelsey (2021[27]), pueden verse en la Tabla 3. Los estudios del informe de Ontario Health fueron desarrollados en clínicas dermatológicas, examinando a adultos (mayores de 18 años) con sospecha de lesiones de melanoma mediante el PLA de DermTech. Cinco de los estudios tuvieron conexión con financiación de la industria, o recibieron parcialmente fondos para llevar a cabo el estudio, o los coautores son empleados o consultores de DermTech. De estos 7 estudios, 3 fueron estudios retrospectivos [5,19,24], una encuesta [29], un estudio de coste-efectividad [28] un estudio mixto con una cohorte tanto retrospectiva como prospectiva [2] y otro de cohorte prospectiva [6]. El estudio de Skelsey [27], por su parte, incluye dos cohortes prospectivas y una cohorte retrospectiva con pacientes que obtuvieron resultados de PLA positivo y negativo.

Tabla 3. Características de los estudios incluidos

Autor, año, país	Diseño	Población	Medidas de resultados
Brouha et al, 2020[19], EE.UU*.	Estudio de cohorte retrospectivo	Lesiones que se sometieron a pruebas de PLA en 53 centros dermatológicos de EE.UU.	Biopsias llevadas a cabo o no realizadas a partir del resultado de un test PLA
Ferris et al, 2017[24], EE.UU*	Estudio de cohorte retrospectivo	Personas con imágenes de sus lesiones y resultados completados del PLA para su evaluación disponibles en sus historiales	Los clínicos fueron encuestados para determinar: (1) Proporción de concordancia entre la evaluación diagnóstica tras inspección visual (basada en una imagen) frente a los resultados de PLA; y (2) Precisión diagnóstica de PLA respecto a histopatología
Ferris et al., 2018[5], EE.UU*.	Estudio de cohorte retrospectivo	Personas que recibieron el PLA de 4 centros dermatológicos de EE. UU.	Precisión de PLA respecto a la biopsia estándar
Ferris et al, 2019[6], EE.UU*.	Estudio de cohorte prospectivo	Personas con resultados negativos del PLA en 5 centros dermatológicos de EE. UU.	Seguimientos y biopsias realizadas para individuos con resultados de PLA negativo

Gerami et al, 2017[2], EE.UU.	Método mixto: cohorte retrospectiva y estudio de cohorte prospectivo	Personas con lesiones pigmentadas sospechosas de melanoma de 28 centros de EE. UU., Europa y Australia	Precisión de PLA respecto a la biopsia estándar
Hornberger et al, 2018 [28], EE.UU.*	Estudio de coste-efectividad	Personas con lesiones pigmentadas sospechosas de melanoma	Años de vida ajustados por calidad de vida, costes.
Varedi et al, 2019[29], EE.UU.*	Encuesta	Clínicos especialistas en el manejo de lesiones pigmentadas	Precisión de PLA respecto a la biopsia estándar
Skelsey et al, 2021[27], 2021	Estudio de dos cohortes prospectivas y una cohorte retrospectiva	Pacientes que recibieron PLA-negativo y PLA-positivo	Valor predictivo negativo y valor predictivo positivo en el mundo real
* Estudios presentes en el informe de Ontario Health [3]			

Calidad metodológica

La valoración crítica de la RS realizada por Ontario Health [3] a través de la herramienta AMSTAR-2 dio como resultado un nivel de confianza media en la evidencia no encontrándose ninguna debilidad crítica y únicamente tres debilidades no críticas. Estas debilidades corresponden a los apartados 5 y 6, de selección de estudios y extracción de resultados por pares, ya que ambos procedimientos fueron llevados a cabo por una sola persona, y al apartado 16, relacionado con el manejo de los conflictos de interés, debido a que no se manifiestan claramente la financiación y los posibles conflictos de intereses de los autores implicados en la revisión. Por tanto, la RS tiene debilidades, pero no hay defectos críticos, pudiendo proporcionar un resumen preciso de los resultados de los estudios disponibles. En el anexo 7 se presenta las valoraciones en el AMSTAR-2 para esta revisión.

Se asumió la valoración del riesgo de sesgo para los 7 estudios incluidos en el informe de Ontario Health[3]. Dado que se observaron algunas discrepancias se repitió la valoración del sesgo del estudio de Gerami (2017) [2] con la herramienta QUADAS-2 [30]. Esta misma escala fue usada para valorar el sesgo en el estudio añadido en la fase de revisión Skelsey (2021)[27]. Gerami (2017) fue el único estudio que ofreció datos sobre sensibilidad y especificidad del PLA [2], sin embargo, se valoró un alto riesgo de sesgo presente en todos los dominios. Respecto a la preocupación sobre la aplicabilidad de los resultados, fue valorada como baja en los 3 dominios correspondientes. En el caso de las cohortes prospectivas y retrospectivas de Skelsey (2021) hubo alto riesgo de sesgo en los dominios relacionados con la selección de individuos y con el flujo y el cronograma, y la aplicabilidad fue baja y con dudas en los 3 dominios de todas las cohortes.

En la tabla 4 se recoge la valoración del riesgo de sesgo (la evaluación completa puede consultarse en el Anexo 8).

Tabla 4. Valoración del riesgo de sesgo				
Estudio		Skelsey et al (2021) PLA+	Skelsey et al (2021) PLA-	Gerami et al. (2017)
Probabilidad de sesgos	Selección de los individuos	ALTA	ALTA	ALTA
	Prueba índice	BAJA	DUDA	ALTA
	Prueba de referencia	DUDA	ALTA	ALTA
	Flujo y tiempos	ALTA	ALTA	ALTA
Preocupación sobre la aplicabilidad de los resultados	Selección de los pacientes	DUDA	DUDA	BAJA
	Prueba índice	BAJA	DUDA	BAJA
	Prueba de referencia	BAJA	BAJA	BAJA

Eficacia y Efectividad

Precisión diagnóstica

En esta sección se van a presentar los principales resultados obtenidos en cuanto a precisión diagnóstica y precisión diagnóstica comparada por la agencia Ontario Health, luego se añadirá un pequeño apartado en el que los autores de este informe señalan algunas salvedades de estos resultados.

Cuatro estudios del informe de Ontario reportaron información sobre precisión diagnóstica [2,5,24,28]. Se extrajeron los verdaderos positivos, falsos positivos, falsos negativos y verdaderos negativos de los estudios y se presentan los valores de la sensibilidad y especificidad en la figura 1 y los *odds ratio* de diagnóstico en la figura 2. La tabla 5 resume los valores predictivos positivos y negativos que fueron calculados según diversas tasas de prevalencia. El rango de prevalencia usado se basó en las observaciones actuales de las tasas de melanoma de los estudios primarios incluidos en la revisión. A lo largo de este apartado se hace referencia a la prevalencia, entendida específicamente como el porcentaje de lesiones melanocíticas sospechosas y que se confirma que son melanomas.

La evaluación de la calidad de estos estudios fue muy baja, por inconsistencia y sesgo de publicación. Se evaluó solamente el subconjunto de pacientes incorporados consecutivamente en el estudio de Gerami [2] por considerarlo la mejor evidencia disponible. El estudio de Gerami (2017) sugiere que el PLA tiene una sensibilidad de un 79% (IC95%: 58%-93%) y especificidad de un 80% (IC95%: 73%-85%). En este nuevo informe de RedETS, hemos desarrollado un nuevo perfil de la evidencia según GRADE, tomando datos del informe de Ontario [3], pero corrigiendo la evaluación del riesgo de sesgo, lo cual hace que la calidad de la evidencia sea considerada como muy baja. No se ha reportado la comparación con el estándar actual de diagnóstico clínico que es la dermatoscopia.

Basados en estos resultados, si hubiera un 12% de prevalencia de melanoma entre las lesiones sospechosas para realizar una biopsia, y asumiendo que todas las personas recibirían una biopsia en caso de que PLA no estuviera disponible, entonces por cada 1.000 PLA llevados a cabo, se habrían evitado correctamente 704 biopsias (verdaderos negativos), 94 biopsias se habrían realizado en pacientes que finalmente

habrían tenido melanoma (verdaderos positivos), 177 biopsias se habrían llevado a cabo en pacientes que no tenían melanoma (falsos positivos) y 25 personas con melanoma se habrían perdido (falsos negativos)[3]. Dado que la incidencia actual en población Española es de 16 por 100.000, es decir 0,016%, si se tuviera en cuenta la incidencia de melanoma en consulta dermatológica no especializada se podría estimar una incidencia de melanoma de 0,3%.

Usando las estimaciones de precisión de Gerami et al. (2017) se calcularon los valores positivos y negativos para 3 tasas de prevalencia: 5%, 12% y 21%. Estos valores fueron tomados de revisiones Cochrane[31] y el valor medio (12%) representa la prevalencia de Ontario calculada a partir de los datos administrativos de salud de la población de Ontario.

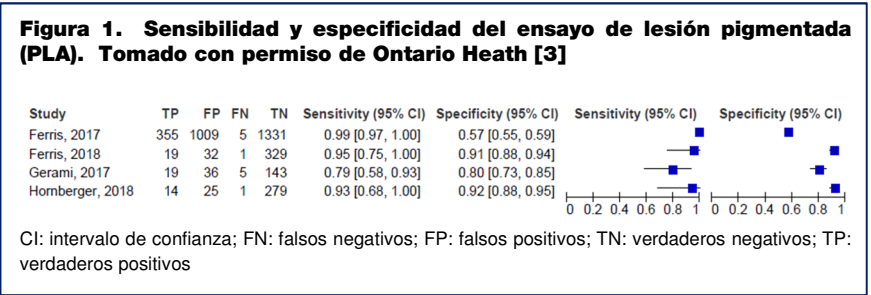
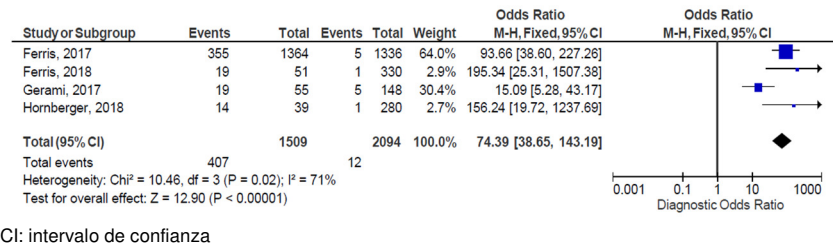


Tabla 5. Valores predictivos positivos y negativos a diversas tasas de prevalencia Tomado con permiso de Ontario Health [3]						
Autor, año	Tasas de Prevalencia					
	5%		12%		21%	
	VPP	VPN	VPP	VPN	VPP	VPN
Ferris et al, 2017	10,7	99,9	23,8	99,7	37,8	99,6
Ferris et al, 2018	36,1	99,7	59,4	99,4	74,0	99,1
Geremi et al, 2017	17,2	98,8	34,9	97,3	51,1	95,9
Hornberger et al, 2018	37,4	99,7	60,7	99,2	75,1	98,8
VPN: Valor Predictivo Negativo, VPP: Valor Predictivo Positivo *Todos los cálculos fueron realizados por los autores del informe de la agencia de Ontario en base a los datos informados en los estudios.						

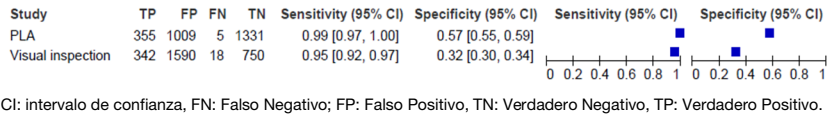
Figura 2. Odds Ratios diagnósticos del ensayo de lesión pigmentada (PLA). Tomado con permiso de Ontario Heath [3].



Precisión diagnóstica comparada

La figura 3 muestra los datos de sensibilidad y especificidad comparando la precisión de la inspección visual sola, frente a PLA, para ambos métodos usando la biopsia como estándar de referencia[3,24]. También se calculó el número necesario de biopsias para detectar un melanoma. En el grupo de inspección visual, se necesitaron 5,6 biopsias para identificar un melanoma, y 0,7% (18) de la cohorte tuvieron melanoma que no habrían sido identificados. En el grupo de PLA, se necesitaron 3,8 biopsias para cada melanoma identificado y un 0,2% de la cohorte tuvo melanomas que habrían sido perdidos fuera del contexto de la investigación.

Figura 3. Sensibilidad y especificidad comparando inspección visual versus ensayo de lesión pigmentada (PLA), Ferris et al. (2017). Tomado con permiso de Ontario Heath [3].



Utilidad Clínica

No se ha encontrado ningún estudio que informe del impacto de PLA sobre resultados de salud importantes para el paciente, tal como supervivencia o progresión del melanoma.

Tres estudios informaron del uso de PLA en la práctica clínica [6,19,29]. Varedi (2019) encontró que el 21% (9 de 42) de los clínicos encuestados habían realizado el test PLA. Entre los que lo habían hecho, el 89% (8 de 9) hallaron que los resultados afectaron a sus decisiones de manejo clínico. Específicamente, ocho encuestados confirmaron que el resultado de PLA evitó biopsias para los resultados negativos, y seis respondieron que un PLA (+) condujo a una biopsia que de otro modo no se habría realizado. La razón más común citada para no utilizar PLA fue la necesidad de más estudios de validación y la falta de utilidad en la práctica clínica habitual.

Ferris (2019) realizó un seguimiento de historias clínicas de pacientes que habían recibido un resultado PLA (-). De los 734 pacientes incluidos, el 1,8% (13) tuvieron una biopsia quirúrgica en los 12 meses tras su resultado negativo, de los que ninguno tuvo un resultado de melanoma tras el análisis histopatológico. Los autores del estudio concluyeron que todos los pacientes del estudio habrían sido sometidos a una biopsia si el PLA no se hubiera realizado, y, por tanto, la ausencia de biopsia entre la mayoría de los que tuvieron resultado negativo mostró el impacto del PLA en la toma de decisión.

Brouha (2020) condujo una revisión de registros de 3.418 PLA realizados por 90 profesionales en EEUU. De estos, 324 fueron PLA (+), realizándose biopsias al 97,5%, mientras que 8 no fueron sometidos a una biopsia. De las 3.094 lesiones que tuvieron resultados negativos, el 99,9% no se les realizó biopsia, mientras que 2 fueron biopsiadas a pesar de PLA (-). La mayoría (93%) de las lesiones PLA (-) fueron programadas para seguimiento a los 3, 6 o 12 meses, y el 7% de visitas tuvieron seguimiento en otros momentos temporales. No hubo diferencias entre dermatólogos, médicos de atención primaria, enfermeras autorizadas a expender recetas o médicos asociados en la proporción de biopsias realizadas según los resultados recibidos. En la evaluación de la calidad realizada por este informe de RedETS, la calidad de la evidencia se clasifica como muy baja por el sesgo de publicación. No se reportó evidencia del impacto de PLA sobre la salud de los pacientes.

En el momento de elaboración del informe de Ontario [3] no se había presentado el estudio de Skelsey, 2021 [27], por lo que no quedó reportado. En Skelsey, 2021 se realizó un seguimiento a 36 meses de los pacientes que habían tenido resultado PLA-negativo para los cuales se tomó la decisión de no realizar una biopsia. Se encontró que de un total de 1233 pacientes a los que se les revisó la historia y tuvieron además visita de seguimiento, tan solo 10 pacientes habían desarrollado melanoma que requiriese escisión (clase III o superior de la clasificación

MPATH-Dx). En esta cohorte se encontró que el valor predictivo negativo en el mundo real fue de un 99,2% [IC95% 98,5%-99,6%]. En otra cohorte de menor tamaño (n=302) se volvió a hacer la prueba de PLA 24 meses después de haber dado negativo en la primera prueba. Ante resultado positivo se biopsió, encontrándose de este modo que tan solo un total de 4 pacientes tenían melanoma que requería escisión. En esta cohorte el valor predictivo negativo también resultó muy alto, de un 98,7% [IC95% 96,6%-99,6%]. Por último, en el mismo estudio se valoró otra cohorte de 324 casos PLA-positivos, donde se alcanzaron un total de 83 casos con diagnóstico correspondiente a alto grado de riesgo, categorías III-V de MPATH-Dx, lo cual nos daría un valor predictivo positivo en el mundo real de un 26,5% (sobre un total de 313 pacientes con informe de hispatología).

Interpretación de los resultados*

*En el informe de ETS de Ontario, este apartado era recogido en el epígrafe Discusión, apartado que no tiene cabida como tal en el formato de ficha de tecnologías emergentes de RedETS. Se ha decidido incluir estos párrafos porque tienen una naturaleza exclusivamente interpretativa de los resultados primarios presentados.

La mejor evidencia disponible sugiere que PLA tiene una sensibilidad del 79% intervalo de confianza (IC) al 95% (58%-93%) y una especificidad del 80% (IC95%: 73%-85%). Cuando se asume una prevalencia de melanoma del 12% (de las lesiones seleccionadas para realizar el test, es decir seleccionadas para biopsia por un dermatólogo), el valor predictivo negativo (la probabilidad de que un resultado negativo sea verdadero negativo) se calculó en un 97,3%, con un 2,5% de probabilidad de que el test no detecta melanomas resultando en falsos negativos. La evidencia es incierta sobre si el PLA tiene impacto en la toma de decisiones clínicas. El cuerpo de evidencia presenta un alto riesgo de sesgo y la mayoría de los estudios incluidos en esta revisión tenían conflictos de interés; tanto porque la industria financió varios de ellos, como porque los autores eran trabajadores o asesores del fabricante.

Las publicaciones identificadas por representantes de la industria informaron un valor predictivo negativo sobre 99%. Este cálculo se informó por Gerami (2017), que usó una prevalencia de melanoma del 7%. No se aportó referencia acerca de la estimación de esta prevalencia. Como tal, se calculó el valor predictivo negativo sobre tres valores de prevalencia (5%, 12% y 21%, entendidos como porcentajes de casos de melanoma sobre el total de lesiones melanocíticas sospechosas de

melanoma), modelados según el enfoque adoptado por las revisiones de Cochrane[31,32], las cuales usaron un rango de valores de prevalencia para melanoma, similares a los estudios primarios incluidos en sus revisiones. El estudio de Gerami (2017) tiene una prevalencia de melanoma de 22% en su primer conjunto de datos (el de validación), con un 32% de prevalencia entre los individuos reclutados a partir de registros clínicos y una prevalencia del 12% entre los reclutados consecutivamente. Esta prevalencia es alta y supone lesiones ya seleccionadas para biopsia por dermatólogos. No se especifica si todas ellas eran lesiones dudosas o claramente malignas, que podría modificar la eficacia del test.

En el estudio de Gerami (2017), los autores informaron que el PLA tenía una sensibilidad del 91% y una especificidad del 69% como hallazgo principal. Este cálculo se basó en una cohorte de 398 pacientes reclutados de dos maneras diferentes: historias clínicas y reclutamiento consecutivo. Sin embargo, considerando la cohorte entera, se encontraron problemas con el sesgo de selección de pacientes, por lo que los datos de precisión se basaron solo en el subgrupo de pacientes que se reclutaron consecutivamente. Así, la sensibilidad y la especificidad presentadas como hallazgo principal en el resumen del estudio de Gerami, son diferentes a las calculadas para el subconjunto de pacientes que se presenta en este informe.

La precisión de los estudios de PLA ha sido evaluada en clínicas dermatológicas. Basados en las revisiones de la Colaboración Cochrane[31,32], los médicos de Atención Primaria tienden a identificar lesiones de melanoma con menor precisión que los especialistas cuando se basan en la inspección visual, y, por tanto, PLA podría tener mayor impacto en este nivel asistencial. Sin embargo, tanto los médicos de Atención Primaria como los especialistas han expresado una tolerancia muy baja para falsos negativos, esto es, prefieren someter lesiones sanas a biopsia en lugar de correr el riesgo de no detectar un melanoma. También podrían producirse complicaciones relacionadas con resultados falsos debidos a test imprecisos. Un falso negativo dejaría de detectar melanomas potenciales, de forma que se perdería la oportunidad de realizar un diagnóstico precoz. Adicionalmente, un falso positivo podría derivar en un tratamiento innecesario, tal como una escisión de una lesión sana, así como generar estrés en el/la paciente y la familia.

Ampliación de la interpretación de los resultados*

*Se ha decidido complementar la interpretación de los resultados realizados en el informe de ETS de Ontario Health con el fin de destacar algunas limitaciones de los estudios primarios incluidos en dicho informe. Por tanto, lo que a continuación se relata no es una traducción del informe original, sino interpretaciones de resultados de elaboración propia realizadas por los autores de este informe.

El análisis de resultados de Ontario Health (2021)[3] tiene muchos méritos y se ha mostrado especialmente acertado al descubrir que tan solo un subconjunto de la muestra empleada por Gerami et al. (2017) tiene capacidad para determinar la sensibilidad y especificidad del PLA, dado que son muestras consecutivas para las que se ha empleado en todas ellas la evaluación del patólogo. Aun así, la interpretación del informe de ETS de Ontario Health (2021) en relación a la evidencia clínica merece presentarse acompañada de algunas matizaciones importantes que ayuden a aclarar, aún más, el alcance limitado de los resultados. Son las siguientes:

(1) El estudio de Ontario Health (2021) determinaba como comparador el empleo de la inspección visual con o sin herramientas no invasivas de apoyo a la decisión. Sin embargo, ninguno de los estudios seleccionados incluyó un comparador y solo existían pacientes recibiendo evaluación mediante PLA, adicionalmente a la inspección visual. No se encontraron estudios experimentales ni observacionales comparando PLA frente a no usar PLA. Esto quiere decir que no se ha encontrado evidencia acerca del impacto en la salud de los pacientes que tendría la incorporación de PLA, frente a su no incorporación. Efectivamente, se dispone de estudios que examinan la relación de PLA con la biopsia (Gerami, 2017 y Ferris, 2017). Gerami y Ferris infieren, con una serie de supuestos pendientes de verificar en otros estudios, qué ocurriría si cada uno de los resultados de PLA resultaran vinculantes en relación a la biopsia. Desde luego, no sabemos cómo afectaría en condiciones de práctica clínica habitual el resultado de PLA a la decisión de hacer biopsia: es posible que los profesionales decidieran realizar una biopsia pese a un PLA (-). Posiblemente, la mejor evidencia disponible se extraería de realizar ensayos controlados aleatorizados, tomando buenas medidas de vigilancia sobre potenciales melanomas en lesiones melanocíticas que se haya decidido no someter a biopsia. Estos estudios no se han realizado aún y, como se verá más adelante, tales estudios

podrían requerir primero mayores niveles de evidencia en relación a la sensibilidad y especificidad de PLA.

Dado que en el presente informe no se ha determinado ningún comparador concreto a la hora de confeccionar los componentes de la pregunta PICO, podemos asumir que la selección de resultados de Ontario Health (2021) es equivalente a la que habríamos obtenido nosotros; y, por tanto, sus conclusiones pueden asumirse junto a las presentes salvedades y matizaciones.

(2) Los estudios presentados pueden agruparse, fundamentalmente, en dos categorías según el modo en que la evidencia clínica de PLA ha sido evaluada respecto a los resultados de los pacientes:

- (a) Evaluación del patólogo, tanto con PLA (+) como PLA (-). Tan solo Gerami (2017) presenta pacientes nuevos evaluados respecto a la información del patólogo. Ferris (2017) usa los mismos pacientes ya evaluados en Gerami (2017) y, por tanto, cumple con este criterio.
- (b) Evaluación de patólogo para resultados PLA (+), pero resultados de seguimiento longitudinales de los pacientes en caso de PLA (-). Los estudios que siguen esta metodología son Brouha (2020), Ferris (2018), Ferris (2019), Hornberger (2018) y Skelsey (2021).

El estudio de Varedi et al. (2019) es un estudio de la familiaridad y preferencias expresadas por los clínicos, por lo que no guarda relación alguna con resultados encontrados en los pacientes.

(3) Constituyendo Gerami et al, 2017 la mejor evidencia disponible para evaluar la precisión diagnóstica, cabe reseñar algunas particularidades que podrían implicar una desconfianza acerca de la precisión real que alcanzaría el PLA en la práctica clínica. Gerami advierte que en su estudio se excluyó al 11% de los pacientes de la muestra porque los resultados de sus 3 histopatologías, realizadas por 3 patólogos diferentes, no alcanzaron un diagnóstico concordante entre ellas. En la práctica clínica, ante un problema de concordancia entre distintos patólogos en melanoma de piel a partir de las biopsias, especialmente en casos incipientes [33], el procedimiento habitual consiste en la complementación de los resultados de la histopatología con pruebas adicionales basadas en técnicas inmunohistoquímicas y de biología molecular. Sin embargo, son precisamente esos casos de máxima dificultad e interés diagnósticos los que fueron excluidos del estudio, lo que podría dar a entender que la sensibilidad declarada fuese mayor a la que podría alcanzarse en la práctica habitual. Se desconoce cuál fue el

resultado de PLA para estos casos con biopsia discordante. Cabe preguntarse si una proporción significativa de estos pacientes habrían recibido un diagnóstico de melanoma tras la realización de las pruebas complementarias y, por tanto, deberían haber sido considerados para el cálculo de la sensibilidad. Asimismo, aquellos pacientes para los que se descartara el diagnóstico de melanoma deberían haber sido incluidos en el cálculo de la especificidad.

(4) Cabe señalar que, aunque en el informe de Ontario Health [3], se presentaron 7 estudios, sólo un subconjunto de datos de uno de los estudios (Gerami, 2017) ha permitido calcular la sensibilidad y la especificidad. Cabe advertir que en ese estudio el cálculo de la sensibilidad se realizó a partir, únicamente, de 24 melanomas, y el de la especificidad se realizó sobre 179 no melanomas. Esta cantidad parece insuficiente para apoyar una tecnología que modifique la práctica clínica habitual de llevar a cabo una biopsia en caso de sospecha de melanoma. Antes incluso de realizar un estudio aleatorizado comparativo de PLA vs No PLA, se precisaría descubrir, con mayor número de pacientes, cuál es la precisión diagnóstica de la prueba. Evidentemente, el escaso tamaño muestral impacta en el tamaño del IC para la sensibilidad, haciéndolo demasiado amplio, resultando necesario incorporar la incertidumbre presente en los IC a las estimaciones. La tabla 6, a continuación, repite los resultados presentados en Ontario Health [3] teniendo en cuenta los IC para 1.000 pacientes.

Tabla 6. Estimación mediante intervalos confidenciales de exactitud diagnóstica por cada 1.000 pacientes, para diferentes niveles de prevalencia de melanoma en lesiones melanocíticas				
Prevalencia	Verdaderos Negativos	Falsos negativos	Verdaderos positivos	Falsos positivos
0,05	760 [694-808]	10 [3-21]	40 [29-46]	190 [143-256]
0,067*	746 [681-793]	14 [5-28]	53 [39-62]	187 [140-252]
0,12	704 [642-748]	25 [8-50]	95 [70-112]	176 [132-238]
0,21	632 [577-672]	44 [15-88]	166 [122-195]	158 [119-213]
*El cálculo del 6,7% proviene de la proporción de melanomas reportados según el número de biopsias practicadas en EEUU.				

Asumiendo una prevalencia de 12% sobre lesiones sospechosas de melanoma, en el peor de los casos hasta 50 por cada 1.000 pacientes podrían tener un resultado negativo en PLA, esto es 41% de los casos de melanoma, cuando en realidad tienen melanoma (límite superior del Intervalo Confidencial). Es cierto que se ahorrarían el 72,9% de biopsias (los negativos para PLA), pero ese ahorro hay que ponerlo en relación al riesgo asumido, hasta un 41.6% (asumiendo una prevalencia del 12%) de melanomas podrían quedar sin identificar. En concreto, por cada 29,16 de biopsias ahorradas habría un caso de melanoma sin identificar [650 PLA (-) por 50 falsos negativos]. Es fácil presuponer que el coste total de no identificar un caso de melanoma podría superar el coste asociado a 29,16 biopsias, considerando tanto costes para el paciente como para el sistema sanitario. De hecho, asumiendo el peor escenario ofrecido por los IC de sensibilidad y especificidad, se ahorrarían tan solo 13,7 biopsias por cada melanoma encontrado [692 PLA (-) por 50 falsos negativos]. Por comparar, ahora mismo en EEUU se hacen 15 biopsias para detectar un melanoma y las guías no discuten la necesidad realizar o no biopsias. Podemos ver que la relación de biopsias ahorradas para PLA (-) es de similar magnitud y, por tanto, abandonar la necesidad de biopsias requeriría análisis muy bien diseñados, estudios que hasta la fecha no se encuentran en la literatura.

Pese a ello, hay series de casos en los que tras un PLA (-) no se está realizando biopsia, tal y como ocurre en los estudios de Brouha (2020), Ferris (2018), Ferris (2019), Hornberger (2018) y Skelsey (2021). Cualquier estudio que pretenda realizarse en condiciones similares requeriría en España una revisión muy rigurosa de los comités éticos, ya que uno de los brazos podría estar recibiendo un tratamiento inferior al estándar de cuidado.

(5) La precisión diagnóstica presentada en la figura 1, tomada del informe de Ontario Health [3] representa las sensibilidades y especificidades de 4 estudios, pese a que Ontario Health [3] basa sus conclusiones globales en el estudio de Gerami (2017). Su decisión es acertada toda vez que se observa que hay un solapamiento con el estudio de Ferris (2017). Todos los pacientes de Ferris (2017) provienen de los pacientes reclutados en Gerami (2017), por lo que no parece aportar evidencia adicional, aunque sí permite observar el potencial de PLA para reducir número de melanomas en un subconjunto muy limitado de casos para un número amplio de dermatólogos. En concreto, en el estudio de Ferris, (2017) se parte de 60 imágenes clínicas y dermatológicas con su valoración de PLA provenientes del estudio de Gerami, 2017. Se seleccionaron en particular 8 de los melanomas (no todos, y todos ellos

positivos en PLA) y 52 no melanomas. La misma información de esos 60 casos clínicos, que ya forman parte del estudio de Gerami, es remitida a un total de 45 dermatólogos para que expresen su opinión. En la cohorte consecutiva de Gerami (2017), hasta un 21% de los casos de melanoma fueron negativos para PLA, mientras que en el estudio de Ferris (2017) ninguno lo era. Al seleccionar los casos de melanoma que ya habían sido positivos para PLA, es normal que en base a ese material seleccionado los dermatólogos alcancen mejores niveles de sensibilidad. Por otro lado, pudiera dar la impresión de que el estudio se ha realizado sobre una muestra amplísima porque el IC presentado en el informe es muy estrecho; no obstante, la muestra consiste en los mismos 8 casos de melanoma evaluados en 60 ocasiones, que además ya habían sido evaluados por Gerami (2017). Por tanto, no deben considerarse los resultados de Ferris (2017) como una evidencia adicional de precisión diagnóstica a la informada por Gerami (2017); y la existencia de un IC más estrecho no resuelve el problema del IC de Gerami, porque en este caso el IC no es extensible al conjunto de melanomas (algo que podía hacerse en mayor medida en el estudio de Gerami), sino al conjunto de dermatólogos cuando se les presentan casos de melanomas con PLA (+). Por tanto, el estudio de Ferris (2017) tiene menor validez externa que el estudio de Gerami (2017).

(6) El estudio de Ferris (2018) muestra una sensibilidad y una especificidad tan altas porque la detección de melanomas en caso de PLA (-) se ha basado en vigilancia. Entre los 330 casos PLA (-) solo se detectó un caso de melanoma. Se ha calculado la sensibilidad y especificidad asumiendo criterios diferentes para PLA (+) y PLA (-). Sin embargo, en Gerami (2017) se usó la biopsia para determinar la precisión diagnóstica y de 148 PLA (-) se alcanzaron 5 casos de melanoma, esto es, usando biopsia como criterio frente a la vigilancia longitudinal se llegaron a observar 11 veces más melanomas que los que Ferris (2018) observa aplicando registros centrales. Por tanto, no solo se debe tomar en consideración el método de selección de pacientes para valorar el estudio de Gerami (2017) como la mejor evidencia disponible para la precisión diagnóstica, sino que también es mejor nivel de evidencia porque la mera vigilancia parece reducir la posibilidad de detectar los melanomas.

De forma similar, el estudio de Hornberger (2018), que incluyó 280 pacientes PLA (-), tan solo realizó biopsia en un paciente. Solo a dos pacientes se les hizo posteriormente biopsia con posterior análisis histopatológico. Lo mismo ocurre en Ferris (2019), donde se emplea un año de vigilancia con los pacientes PLA (-), pero no se somete a biopsia

a aquellos con PLA (-). Se sigue el mismo diseño de investigación en Brouha (2020), donde para 3094 PLA (-), solo se sometió a biopsia a dos pacientes. De los 324 PLA (+), se hicieron un 97,5% de biopsias. Todo esto indica que, del resultado de PLA se siguieron consecuencias para el manejo del paciente, pero eso no significa que se haya demostrado suficientemente que esas consecuencias asumidas sean las correctas. En el más reciente estudio de Skelsey (2021) la calidad del seguimiento de los casos negativos resultó más prometedora que en el resto de estudios de este grupo, ya que, aunque no se realizaron biopsias, sí que se realizó seguimiento a tres años con exploración de la historia además de una revisita del paciente. Alcanzar un valor predictivo negativo de un 99% en condiciones similares al mundo real supone un incentivo para seguir acumulando evidencia con más estudios que permitan averiguar si PLA resulta un buen sistema para ayudar en la decisión de biopsiar o no lesiones melanocíticas.

Impactos

Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología

No se encontró evidencia sobre el posible impacto ético, social, legal, político y/o cultural de la implantación del PLA.

Impacto económico de la tecnología

Si bien el informe de Ontario Health[3] incluye una revisión de aspectos económicos del PLA; no se van a incluir estos resultados por considerarse los aspectos de coste-efectividad dependientes del contexto. No se pudo estimar el impacto económico de la tecnología dado que no se obtuvo respuesta del fabricante respecto de los precios estimados del PLA en Europa y en España.

Impacto en salud

La evidencia valorada proviene únicamente de un estudio que evalúa la validez del test, sin embargo, el desarrollo de estudios que incluyan mayor número tests con evidencia de utilidad clínica no es suficiente para mejorar directamente las decisiones relacionadas con el diagnóstico del melanoma.

De este modo, la evidencia encontrada acerca del rendimiento diagnóstico del PLA para la detección de melanomas no es suficiente para respaldar conclusiones sobre su impacto en la salud de los pacientes con lesiones melanocíticas sospechosas de melanoma. Su uso en la práctica clínica para la detección de melanomas supondría que el 21% de pacientes con melanoma no fueran detectados y que al 20% de pacientes sin melanoma se les llevara a cabo una biopsia de manera innecesaria.

El PLA se presenta como una herramienta que podría ser de apoyo a la toma de decisiones de los dermatólogos sobre si realizar una biopsia, una vez el paciente entra en el circuito de cuidado especializado de dermatología; sin embargo, no parece haber demostrado su valor real para ayudar en esta fase. En España quizás pudiera ser de ayuda en una fase anterior, cuando el paciente acude por primera vez con una lesión

sospechosa a consulta de Atención Primaria y debe esperar a tener una cita asignada en dermatología. Al ser una técnica de fácil aplicación, un PLA+ podría hacer que la lesión sospechosa tuviera carácter prioritario sobre las otras lesiones. Esta posibilidad es una hipótesis razonable a la luz de los resultados presentados teniendo en cuenta el circuito de atención al melanoma en el sistema público español. No existe ninguna evidencia que de soporte empírico a esta posibilidad y simplemente se sugiere como posibilidad para ser estudiada en caso de que los tiempos de espera diagnóstica en comunidades que no cuenten con suficientes especialistas, pudieran comprometer los resultados finales del melanoma. Incorporar el PLA para generar un "fast-track" de pacientes podría acortar hipotéticamente el tiempo de espera diagnóstica de los casos con mayor probabilidad de melanoma, y, por tanto, potencialmente podrían contribuir a que los casos de melanoma tengan una atención más temprana.

Difusión e introducción esperada de la tecnología

No se espera una alta difusión inicial, hasta que se demuestre su superioridad sobre alternativas, menos sofisticadas, como la inspección visual y la dermatoscopia, con mayor evidencia respecto a su valor predictivo y su rendimiento diagnóstico.

Recomendaciones e investigación en curso

Investigación en curso

A partir de la búsqueda realizada en el registro de estudios clínicos ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>) en septiembre de 2022 se identificó un registro en curso. Dicho estudio puede verse en la tabla 7.

Tabla 7. Estudios en marcha sobre el uso del parche adhesivo no invasivo para la detección del melanoma				
Título	Código	Estado	Última actualización	Fecha esperada de finalización
Sample Collection Study in Patients with Suspected Melanoma Utilizing DermTech's Non-invasive Adhesive Patch Biopsy Kits	NCT04550000	Reclutando	20/09/2021	30/09/2022

Guías y directrices

Si bien existen guías de práctica clínica para el tratamiento del melanoma[20,34–36], en las diferentes consultas realizadas no se ha encontrado una guía de práctica clínica multidisciplinar u otro documento con directrices específicas sobre el uso del PLA para la detección del melanoma.

Referencias y fuentes consultadas

1. DermTech. DermTech. Melanoma and skin cancer detection. 2022.
2. Gerami P, Yao Z, Polsky D, Jansen B, Busam K, Ho J, et al. Development and validation of a noninvasive 2-gene molecular assay for cutaneous melanoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017;76(1):114-120.e2.
3. Ontario Health. Pigmented Lesion Assay for Suspected Melanoma Lesions: A Health Technology Assessment. *Ont. Health Technol. Assess. Ser.* 2021;21(5):1–81.
4. Barber C, Boiko S. Tape stripping: investigational, diagnostic and therapeutic uses in dermatology. *Clin. Dermatol.* 2022;
5. Ferris LK, Gerami P, Skelsey MK, Peck G, Hren C, Gorman C, et al. Real-world performance and utility of a noninvasive gene expression assay to evaluate melanoma risk in pigmented lesions. *Melanoma Res.* 2018;28(5).
6. Ferris LK, Rigel D, Siegel D, Skelsey M, Peck G, Hren C, et al. Impact on clinical practice of a non-invasive gene expression melanoma rule-out test: 12-month follow-up of negative test results and utility data from a large us registry study. *Dermatol. Online J.* 2019;25(5).
7. Jackson Cullison SR, Jansen B, Yao Z, Ferris LK. Risk stratification of severely dysplastic nevi by non-invasively obtained gene expression and mutation analyses. *Ski. J. Cutan. Med.* 2020;4(2).
8. Services C for M& M. MCD. Medicare Coverage Database: LCD - MoIDX: Pigmented Lesion Assay (L38051) [Internet]. [Accedido 20-10-2022]. Disponible en: <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/lcd.aspx?lcdid=38051&ver=12&bc=0>
9. Ostrowski SM, Fisher DE. Biology of Melanoma. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2021;35(1).
10. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguín N, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. *Eur. J. Cancer.* 2022 Jul 1;170:256–84.
11. Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization classification of cutaneous, mucosal,

and uveal melanoma detailed analysis of 9 distinct subtypes defined by their evolutionary pathway. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2020;144(4):500–22.

12. Argenziano G, Puig S, Zalaudek I, Sera F, Corona R, Alsina M, Barbato F, Carrera C, Ferrara G, Guilabert A, Massi D, Moreno-Romero JA, Muñoz-Santos C, Petrillo G, Segura S, Soyer HP, Zanchini R MJ. Dermoscopy improves accuracy of primary care physicians to triage lesions suggestive of skin cancer. *J Clin Oncol.* 2006;20;24(12):1877–82.
13. Barros-Tornay R, Ferrándiz L, Martín-Gutiérrez FJ, Fernández-Orland A, Serrano-Gotarredona A, de la Torre JM, Conejo-Mir MD, Ojeda-Vila T, Márquez-Enríquez J, Hernández C, Ocaña MJ, Herrerías-Esteban JM M-RD. Feasibility and cost of a telemedicine-based short-term plan for initial access in general dermatology in Andalusia, Spain. *JAAD Int.* 2021;8;4:52-57.
14. Ferrándiz L, Ojeda-Vila T, Corrales A, Martín-Gutiérrez FJ, Ruíz-de-Casas A, Galdeano R, Álvarez-Torralba I, Sánchez-Ibáñez F, Domínguez-Toro JM, Encina F, Narbona FJ, Herrerías-Esteban JM M-RD. Internet-based skin cancer screening using clinical images alone or in conjunction with dermoscopic images: A randomized teledermoscopy trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;Apr;76(4):676-682.
15. Majem M, Manzano JL, Marquez-Rodas I, Mujika K, Muñoz-Couselo E, Pérez-Ruiz E, et al. SEOM clinical guideline for the management of cutaneous melanoma (2020). *Clin. Transl. Oncol.* 2021 May 1;23(5):948–60.
16. Botella-Estrada R, Boada-García A, Carrera-Álvarez C, Fernández-Figueras M, González-Cao M, Moreno-Ramírez D, et al. Clinical Practice Guideline on Melanoma From the Spanish Academy of Dermatology and Venereology (AEDV). *Actas Dermosifiliogr.* 2021 Feb 1;112(2):142–52.
17. Wachsmann W, Morhenn V, Palmer T, Walls L, Hata T, Zalla J, et al. Noninvasive genomic detection of melanoma. *Br. J. Dermatol.* 2011;164(4).
18. Gerami P, Alsobrook JP, Palmer TJ, Robin HS. Development of a novel noninvasive adhesive patch test for the evaluation of pigmented lesions of the skin. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014;71(2).
19. Brouha B, Ferris LK, Skelsey MK, Peck G, Moy R, Yao Z, et al. Real-World Utility of a Non-Invasive Gene Expression Test to Rule Out Primary Cutaneous Melanoma: A Large US Registry Study. *J. Drugs Dermatol.* 2020;19(3).
20. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-

- Seguin N, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022. *Eur. J. Cancer*. 2022;170:236–55.
21. Blundo A, Cignoni A, Banfi T, Ciuti G. Comparative Analysis of Diagnostic Techniques for Melanoma Detection: A Systematic Review of Diagnostic Test Accuracy Studies and Meta-Analysis. *Front. Med*. 2021;8.
 22. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: A meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br. J. Dermatol*. 2008;159(3).
 23. Trager MH, Geskin LJ, Samie FH, Liu L. Biomarkers in melanoma and non-melanoma skin cancer prevention and risk stratification. *Exp. Dermatol*. 2022 Jan 1;31(1):4–12.
 24. Ferris LK, Jansen B, Ho J, Busam KJ, Gross K, Hansen DD, et al. Utility of a Noninvasive 2-Gene Molecular Assay for Cutaneous Melanoma and Effect on the Decision to Biopsy. *JAMA dermatology*. 2017 Jul 1;153(7):675–80.
 25. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2022. 2022.
 26. EUnetHTA. HTA Adaption Toolkit. 2011;1.
 27. Skelsey Maral, Brook Brouha, Jim Rock, Michael D. Howell, Burkhard Jansen LEC and GP. Non-Invasive Detection of Genomic Atypia Increases Real-World NPV and PPV of the Melanoma Diagnostic Pathway and Reduces Biopsy Burden.
 28. Hornberger J, Siegel DM. Economic analysis of a noninvasive molecular pathologic assay for pigmented skin lesions. *JAMA Dermatology*. 2018;154(9):1025–31.
 29. Varedi A, Gardner LJ, Kim CC, Chu EY, Ming ME, Leachman SA, Curiel-Lewandrowski C, Swetter SM GD. Use of new molecular tests for melanoma by pigmented-lesion experts. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82((1)):245–7.
 30. Ciapponi A. QUADAS-2: instrumento para la evaluación de la calidad de estudios de precisión diagnóstica QUADAS-2: an instrument for the evaluation of the quality of diagnostic precision studies.
 31. Dinnes J, Deeks JJ, Chuchu N, Ferrante di Ruffano L, Matin RN, Thomson DR, Wong KY, Aldridge RB, Abbott R, Fawzy M, Bayliss SE, Grainge MJ, Takwoingi Y, Davenport C, Godfrey K, Walter FM WHCSCDTAG. Dermoscopy, with and without visual inspection, for diagnosing melanoma in adults. 2018;Dec 4;12(1).

32. Dinnes J, Deeks JJ, Grainge MJ, Chuchu N, Ferrante di Ruffano L, Martin RN, Thomson DR, Wong KY, Aldridge RB, Abbott R, Fawzy M, Bayliss SE, Takwoingi Y, Davenport C, Godfrey K, Walter FM WHCSCDTAG. Visual inspection for diagnosing cutaneous melanoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;Dec 4;12(1).
33. Malvey J, Hauschild A, Curiel-Lewandrowski C, Mohr P, Hofmann-Wellenhof R, Motley R, Berking C, Grossman D, Paoli J, Loquai C, Olah J, Reinhold U, Wenger H, Dirschka T, Davis S, Henderson C, Rabinovitz H, Welzel J, Schadendorf D BU. Clinical performance of the Nevisense system in cutaneous melanoma detection: an international, multicentre, prospective and blinded clinical trial on efficacy and safety. *Br J Dermatol.* 2014;Nov;171(5):1099–107.
34. Botella Estrada R. Guía de práctica clínica de melanoma de la Academia Española de Dermatología y Venereología [Internet]. [Accedido 2-12-2022]. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2020/07/gpc_600_melanoma_aedv_compl.pdf
35. Michielin O, Van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up †. *Ann. Oncol.* 2019 Dec 1;30(12):1884–901.
36. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowski C, Elder DE, Gershenwald JE, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019 Jan 1;80(1):208–50.
37. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008.

Anexos

Anexo 1. Metodología empleada

Para intentar dar respuesta al objetivo planteado, se realizó una revisión sistemática (RS) de artículos científicos publicados, complementada con la búsqueda manual de referencias. Inicialmente se especificó el objetivo de esta revisión, posteriormente se definieron la estrategia de búsqueda para la recuperación de referencias en bases de datos electrónicas, los criterios de selección de estudios y se acordaron los procedimientos de síntesis de resultados. A continuación, se explicita en detalle:

1.1. Criterios de selección de los estudios

Se seleccionaron aquellos trabajos originales que cumplieron los criterios expuestos en la siguiente tabla.

Criterios de selección de estudios
Diseño: Revisiones sistemáticas, ECAs; ensayos controlados prospectivos no aleatorizados y series de casos retrospectivos y prospectivos.
Población: Personas con sospecha de melanoma.
Intervención: Parche adhesivo no invasivo (non-invasive adhesive patch or Pigmented lesion assay (PLA).
Comparador: Inspección visual, dermatoscopia, biopsia quirúrgica.
Medidas de resultado: Sensibilidad, especificidad, rendimiento diagnóstico y valor predictivo para determinar la efectividad y seguridad. Así como medidas de coste efectividad o preferencias de pacientes si las hubiera. También se incluyen estudios que no incluyan <i>gold standard</i> , pero sí seguimiento de casos negativos y positivos para PLA.
Idioma: Estudios publicados en inglés.

1.2. Fuentes de información, estrategia de búsqueda y proceso de selección

Inicialmente, se realizó una búsqueda manual preliminar para localizar posibles informes de evaluación de tecnología sanitaria (ETS) emitidos por otras agencias y/o RS previas sobre el tema que pudieran proveer información de fondo de interés para nuestra revisión. Dado que se encontró un informe de ETS de la agencia Ontario Health [3], se llevó a cabo una actualización de la búsqueda, desde el año 2019 hasta el 16 de septiembre de 2022.

Se consultaron las siguientes bases de datos electrónicas: Medline (Ovid SP), Embase (Elsevier), Cochrane (Wiley). Se seleccionaron estudios realizados en inglés.

Dos revisores seleccionaron de forma independiente y en paralelo los estudios a partir de la lectura completa de título y resumen localizados a través de la búsqueda de la literatura. Posteriormente, aquellos artículos seleccionados como relevantes se revisaron a texto completo para valorar su inclusión definitiva de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión preestablecidos. Cuando hubo discrepancia entre los revisores, se discutió y se resolvió por consenso.

1.3. Evaluación crítica del riesgo de sesgo

Para la valoración crítica de la calidad de la RS de informe de Ontario Health [3] se empleó la herramienta AMSTAR-2 [37], que permite la valoración de RS de ensayos aleatorizados y de estudios de intervención no aleatorizados. AMSTAR-2 contiene 16 dominios (ver Anexo 7), con opciones de respuesta simples: “sí”, cuando el resultado es positivo; “no”, cuando no se cumplió el estándar o hay información insuficiente para responder; y “sí parcial”, en casos en que hubo adherencia parcial al estándar.

Para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios de Gerami [2] y Skelsey [27] se utilizó la herramienta Quadas-2 [30]. La evaluación del sesgo se hizo por dos revisores de forma independiente.

1.4. Extracción y síntesis de datos

La extracción de datos de los estudios incluidos fue llevada a cabo utilizando una hoja en formato Excel, diseñada previamente. La

extracción de cada estudio fue llevada a cabo por un solo revisor y comprobada por un segundo revisor.

Anexo 2. Metodología empleada Checklist de EUnetHTA para la adaptación de informes de ETS previos

Informe evaluado: Ontario Health. Pigmented Lesion Assay for Suspected Melanoma Lesions: A Health Technology Assessment. Ont Health Technol Assess Ser. 2021;21(5):1-81. Published 2021 Jun 4.

Módulo 1. Preguntas rápidas de selección (Speedy sifting)

1. ¿Son las preguntas de investigación realizadas relevantes para la pregunta actual? *Sí.*
2. ¿Cuál es el idioma del informe? Inglés ¿Es posible la traducción? *Sí.*
3. ¿Se incluye una descripción de la tecnología sanitaria evaluada? *Sí, la tecnología evaluada en el informe previo coincide con la del actual informe de evaluación de tecnología sanitaria.*
4. ¿Se especifica el alcance de la evaluación? *Sí, evaluar la utilidad clínica y la precisión diagnóstica del ensayo de lesión pigmentada en personas con lesiones sospechosas de ser melanoma.*
5. ¿Incluye el informe revisión externa? *Sí.*
6. ¿Existe algún conflicto de intereses? *Se informa que no existen conflictos de interés.*
7. ¿Cuándo se realizó el informe? ¿Está obsoleta la información proporcionada? *El informe se publicó en 2020, sin embargo, la búsqueda en las bases electrónicas se realizó hasta septiembre de 2019. Con la nueva búsqueda realizada se actualiza hasta el presente.*
8. ¿Se ha descrito adecuadamente la metodología del informe de evaluación? *Sí, la metodología descrita permite replicar el proceso de búsqueda, extracción y síntesis de la información.*

Módulo 2. Herramienta principal (Main toolkit)

Preguntas para el domino “Uso de la tecnología”:

Valoración de la relevancia

1. ¿Cuál es la pregunta de investigación considerada? ¿Es relevante para la pregunta de tu informe? *Sí.*

Valoración de la fiabilidad

2. ¿Se definieron de un modo adecuado la población diana, intervenciones, comparaciones entre intervenciones y las variables? *Se especifica en formato PICO en los apartados metodológicos del informe.*
3. ¿La información que se aporta sobre el empleo de la tecnología y su desarrollo es completa y exhaustiva? *Sí. ¿Están bien documentadas la metodología y las fuentes empleadas para elaborar los antecedentes? Sí.*
4. ¿Se describen adecuadamente los patrones de uso, difusión e indicaciones? *Parcialmente.*
5. ¿Se incluye el análisis del estado de la regulación de la tecnología (condiciones de autorización y financiación, situación en otros países)? *Parcialmente. Se describe la situación de la tecnología en el contexto canadiense y, sobre todo, en el contexto de Ontario.*

Valoración de la transferibilidad

6. ¿Hay alguna consideración sobre cuándo y cómo las características técnicas afectan a los resultados? *No aplicable.*
7. ¿Hay diferencias en el empleo de la tecnología en subgrupos de interés (comparado con el empleo descrito en el informe de ETS a adaptar)? *No.*

Preguntas para el dominio “Seguridad”:

Valoración de la relevancia

1. ¿Se valoraron la seguridad o los daños? *No. No es del todo aplicable la evaluación de seguridad al tratarse de una tecnología diagnóstica no invasiva.*
2. ¿El alcance de la valoración de la seguridad es relevante para tu informe? *No aplicable.*

Valoración de la fiabilidad

Los aspectos que deben ser valorados en relación con las fuentes de información son:

3. ¿La búsqueda de los estudios fue exhaustiva? *Sí.*
4. ¿Se consultaron fuentes específicas como registros? *Sí. Se realizó una búsqueda específica de literatura gris en los sitios web de las agencias de evaluación de tecnologías de la salud, así como en los registros de ensayos clínicos y revisiones sistemáticas. Se consultó el Cochrane Central Register of Controlled Trials y los registros de PROSPERO y EUnetHTA.*

Los aspectos que deben ser valorados en relación con las fuentes de información de seguridad son:

5. ¿Cuáles son las fuentes de información/datos (bases de datos de vigilancia, informes de seguridad, ECA, series de casos)? *Se realizaron búsquedas en MEDLINE, Embase, la Cochrane Database of Systematic Reviews, la Health Technology Assessment Database y el National Health Service Economic Evaluation Database (NHS EED).*

Calidad de la valoración de la seguridad

6. ¿Se incluyeron los criterios de selección de los estudios? *No aplicable.*
7. ¿Se evitó el sesgo de selección de los estudios? *No aplicable.*
8. ¿La selección de los estudios, en particular el diseño, minimizaba la posibilidad de incluir estudios con alto riesgo de sesgo? *No aplicable.*
9. ¿Se incluyeron los criterios de valoración de la validez de los estudios? *No aplicable.*
10. ¿Los criterios de inclusión para los estudios primarios eran apropiados para la pregunta de investigación planteada en el informe de ETS? *No aplicable.*
11. ¿Qué riesgos se han evaluado y cómo se han cuantificado? *Ninguno. No aplicable.*
12. ¿Las variables de los estudios eran válidas? ¿Las variables eran pertinentes? *No aplicable.*
13. ¿Son el número de pacientes, su representatividad y la calidad de los datos lo suficientemente elevados como para excluir alguna complicación grave clínicamente relevante? Es decir ¿Cuál es el potencial para subestimar un posible evento adverso grave? *No aplicable.*
14. ¿Existe la posibilidad de un efecto de clase a nivel de seguridad o evento adverso? *No aplicable.*

Valoración de la transferibilidad

15. ¿Se adecua la población descrita con la población diana en el entorno propio? *Sí.*
16. ¿Hay alguna razón para esperar diferencias en las tasas de complicaciones (por ejemplo: epidemiológicas, genéticas, relacionadas con el sistema de salud -calidad de los cuidados, ¿vigilancia)? *A priori, no. Puede haber diferencias en la epidemiología del melanoma, al tratarse de dos países geográficamente muy distantes y con posibles diferencias en cuanto a la radiación solar recibida (horas de sol, etc.).*
17. ¿Están disponibles los requerimientos para el empleo de la tecnología (medidas especiales para su uso, implementación, mantenimiento, etc.) en el nuevo entorno? *Sí.*

18. ¿Está disponible la experiencia necesaria (conocimientos y habilidades) en el nuevo escenario? *Sí.*
19. ¿La seguridad depende especialmente de entrenamiento? *No.* ¿Hay algunos grupos en los cuales el procedimiento debiera ser limitado por razones de seguridad? *No.* ¿Se necesita especial entrenamiento o certificación para desarrollar la intervención adecuadamente? *No.*
20. ¿Sería asumible el desarrollo del entrenamiento, si fuera necesario? *Sí.*

Preguntas para el domino “Efectividad”:

Valoración de la relevancia

1. ¿Cuál es la pregunta de investigación considerada? *¿Cuál es la utilidad clínica y la precisión diagnóstica del ensayo de lesión pigmentada en personas con lesiones sospechosas de ser melanoma?* ¿La pregunta de investigación es relevante para la pregunta de tu informe? *Sí.*
2. ¿Las variables evaluadas son relevantes para tu pregunta de investigación? *Sí.*
3. ¿Se expusieron los métodos de búsqueda de los estudios relevantes? *Sí.*

Valoración de la fiabilidad

4. ¿La búsqueda de los estudios fue exhaustiva? *Sí.*
5. ¿Se aportaban los criterios de inclusión de los estudios? *Sí.*
6. ¿Se evitó el sesgo de selección de los estudios? *Sí.*
7. ¿La selección de los estudios, en particular el diseño, minimizaba la posibilidad de incluir estudios con alto riesgo de sesgo? *No. Se incluyeron ECAs, estudios diagnósticos de casos y controles, estudios observacionales y encuestas de proveedores.*
8. ¿Se incluyeron los criterios de valoración de la validez de los estudios? *Sí, emplearon las herramientas de evaluación de riesgo de sesgo de la Cochrane (QUADAS-2).*
9. ¿Se valoró la validez de los estudios según criterios adecuados (tanto la selección de los estudios para inclusión como el análisis de los incluidos)? *Sí.*
10. ¿Se incluyeron los métodos empleados para combinar los resultados de los estudios? *Parcialmente. No se explicitan detalladamente, pero no es del todo relevante, dado que no se pudieron combinar los resultados. Se realizaron los cálculos utilizando Review Manager y RStudio. Cuando la síntesis de la*

evidencia se consideró inapropiada, los resultados se informan de forma narrativa.

11. ¿Los resultados de los estudios se combinaron de un modo apropiado en relación a la principal pregunta del informe de ETS? *Sí.*
12. ¿Las conclusiones realizadas estaban sustentadas por los datos y/o análisis realizados en el informe? *Sí.*
13. ¿Qué probabilidad hay de que la relevancia del informe haya variado debido a investigación adicional que se ha iniciado, completado o publicado desde que se realizó el informe de ETS en cuestión? *Baja.*

Valoración de la transferibilidad

14. ¿Esperarías que el riesgo basal de los pacientes en tu propio entorno fuera el mismo que el de los pacientes considerados en el informe de ETS a adaptar? (asumiendo que los pacientes reciben el mismo tratamiento y el comparador también es el mismo). *Sí.*

Preguntas para el domino “Aspectos organizativos”:

Los aspectos organizativos no fueron evaluados por el informe ETS previo. Dado el carácter previo y parcial del presente informe ETS, tampoco se llevará a cabo una evaluación de los aspectos organizativos.

Anexo 3. Estructura de actualización y adaptación al contexto local del informe de ETS previo

Introducción: Traducción parcial, actualización y adaptación añadiendo la información necesaria para la contextualización de la tecnología a estudio en nuestro ámbito nacional.

Objetivos: Se plantearon los mismos objetivos que la revisión sistemática sobre la efectividad del PLA realizado en el informe de ETS de la Agencia Ontario Health [3].

Metodología: Revisión sistemática de la literatura

Para su ejecución, nos ajustamos al máximo a las características de la revisión realizada en el informe de ETS de la agencia de Ontario. La búsqueda bibliográfica se realizó de novo para poder identificar nueva evidencia sobre efectividad, coste-efectividad y valores y preferencias de los pacientes sobre el uso de la tecnología evaluada. El principal objetivo de esta búsqueda era identificar estudios publicados posteriormente a la fecha de la búsqueda del informe de ETS de la agencia de Ontario. (septiembre de 2019).

Bases de datos: Se realizaron búsquedas en las mismas bases de datos (Medline, Embase y Cochrane). Además se hicieron búsquedas manuales en: The Health Technology Assessment database, y The National Health Service Economic Evaluation Database (NHS EED).

Estrategia de búsqueda: se usó la misma estrategia de búsqueda utilizada en el informe de ETS de la agencia Ontario Health [3].

Extracción de datos: se realizó de novo la extracción de los datos por dos revisores. Tanto en la fase 1, seleccionados por título y abstract, como en la fase 2 seleccionados a texto completo.

Valoración de la calidad de los estudios: reevaluación utilizando la misma herramienta (QUADAS-2) que se usó en la revisión de efectividad en el informe de ETS de la agencia Ontario Health.

Análisis de datos: Se tradujeron y adoptaron solo algunos apartados de los resultados relacionados con la efectividad. Se han vuelto a revisar los estudios primarios, lo que ha permitido la formulación de una serie de salvedades o aspectos que consideramos fuentes de error.

Discusión: Traducción parcial y actualización del apartado relacionado con la revisión de efectividad.

Conclusiones y recomendaciones: No se han adoptado las conclusiones y tampoco el análisis del nivel de evidencia y las recomendaciones.

Revisión de coste-efectividad: No se encontró nueva evidencia relacionada con el coste efectividad diferente a la reportada en el informe de ETS de la agencia Ontario Health. Dado que esta evidencia, es ajustada a los costes de Canadá, no se pudo adoptar la evidencia suministrada. En vista de que la tecnología evaluada no se comercializa en Europa, sólo se hizo una estimación del uso de recursos y costes en la práctica clínica habitual en España, partiendo de los costes usados en el informe de ETS Ontario Health[3].

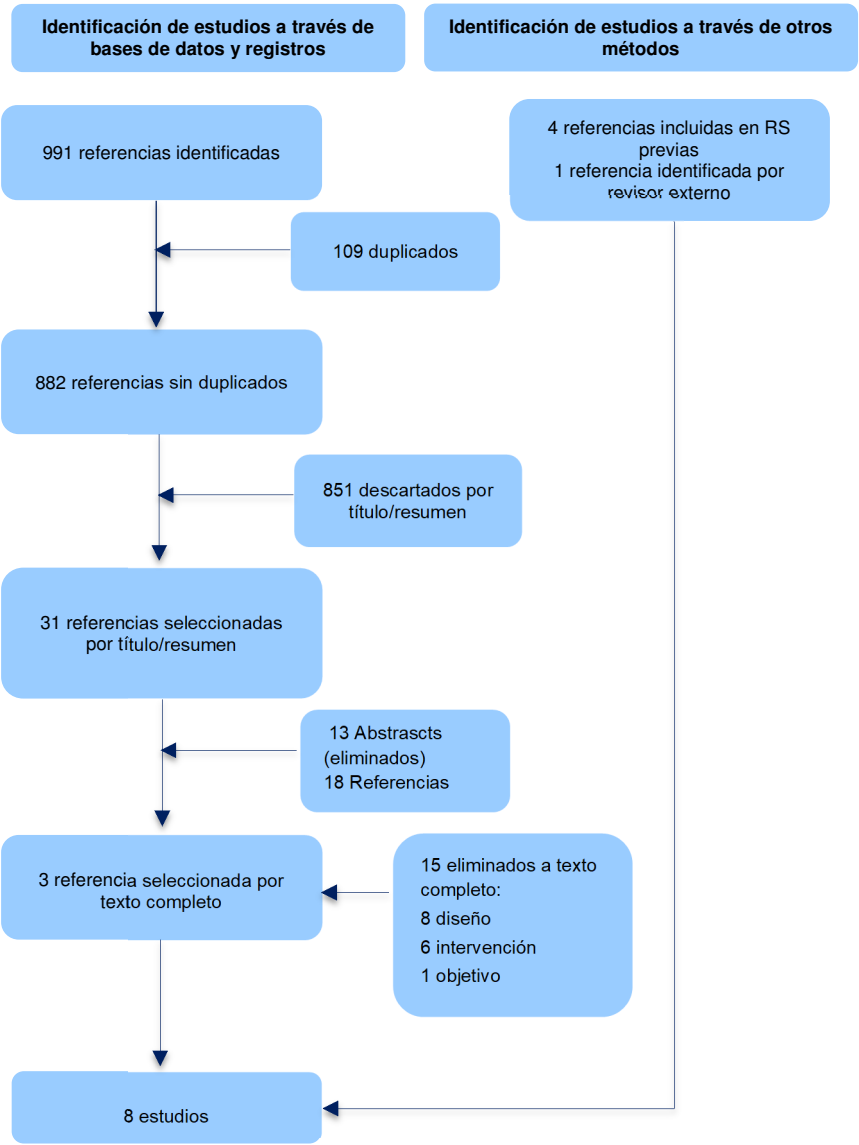
Revisión sobre valores y preferencias de pacientes: La pregunta de investigación de la revisión sobre valores y preferencias del informe de ETS de la agencia Ontario Health no coincide con la pregunta de investigación de este informe, por lo tanto, este apartado es omitido de nuestro informe. Tampoco se encuentra nueva evidencia relacionada con estos aspectos.

Anexo 4. Estrategia de búsqueda (Tomada del informe de Ontario Health) [3]

MEDLINE		
1	exp Melanoma/	105.801
2	(melanoma* or melanocarcinoma* or melanomalignoma* or n?evocarcinoma* or melanocytic).ti,ab,kf.	137.479
3	((melanotic* adj2 freckle*) or (lentigo adj maligna)).ti,ab,kf.	1.338
4	exp Skin Neoplasms/	139.768
5	(skin adj2 (cancer* or neoplasm* or tumor* or carcinoma* or malignan* or metastatic* or metastas?s or oncolog*).ti,ab,kf.	44.340
6	(pigmented adj2 (lesion\$1 or skin or mole\$1 or n?evus or n?evi)).ti,ab,kf.	5.897
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	259.648
8	*Gene Expression Profiling/	45.024
9	*Gene Expression/	40.344
10	(pigmented lesion assay or epidermal genetic information retrieval or two gene molecular assay).sh.	0
11	((non-invasive or noninvasive) and ((genetic or gene or genom*) adj3 (test or tests or testing or assay* or analys#s))).ti,ab,kf.	2.046
12	((non-invasive or noninvasive) and (PRAME* or expressed antigen* or (intergenic adj2 (non-coding RNA* or noncoding RNA*)) or LINC00518*)).ti,ab,kf.	15
13	((pigment* lesion* adj2 assay*) or PLA or PLAs).ti,ab,kf.	15.258
14	((adhesive adj2 (patch* or tape)) or ((bladeless or blade-less) adj2 biops*)).ti,ab,kf.	1.758
15	(dermtech* or genetic information retrieval* or EGIR*).ti,ab,kf.	113
16	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	103.516
17	7 and 16	1.035
18	animals/ not humans/	5.013.632
19	17 not 18	919
20	limit 19 to english language	904
21	limit 20 to yr="2019 -Current"	193
22	(Comment or Editorial or (Letter not (Letter and Randomized Controlled Trial)) or Congress).pt.	2.155.362
23	21 not 22	185

EMBASE		
1	'melanoma'/exp	191.782
2	melanoma*:ti,ab OR melanocarcinoma*:ti,ab OR melanomalignoma*:ti,ab OR n?evocarcinoma*:ti,ab OR melanocytic:ti,ab	191.606
3	((melanotic* NEAR/2 freckle*):ti,ab) OR ((lentigo NEAR/1 maligna*):ti,ab)	1.909
4	'skin melanoma'/exp	292
5	(skin NEAR/2 (cancer* OR neoplasm* OR tumor?r* OR carcinoma* OR malignan* O R metastatic* OR metastas?s OR oncolog*)):ti,ab	48.742
6	(pigmented NEAR/2 (lesion\$1 OR skin OR mole\$1 OR n?evus OR n?evi)):ti,ab	2.508
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	269.295
8	'gene expression profiling'/mj	30.303
9	'gene expression'/mj	150.69
10	('non-invasive':ti,ab OR noninvasive:ti,ab) AND (((genetic OR gene OR genom*) NEAR/3 (test OR tests OR testing OR assay* OR analys?s)):ti,ab)	3.571
11	('non-invasive':ti,ab OR noninvasive:ti,ab) AND (prame*:ti,ab OR 'expressed antigen*':ti,ab OR ((intergenic NEAR/2 ('non-coding rna*' OR 'noncoding rna*')):ti,ab) OR linc00518*:ti,ab)	28
12	((('pigment* lesion*' NEAR/2 assay*):ti,ab) OR pla:ti,ab OR plas:ti,ab	25.121
13	((adhesive NEAR/2 (patch* OR tape)):ti,ab) OR (((bladeless OR 'blade-less') NEAR/2 biops*):ti,ab)	2.269
14	dermtech*:ti,ab OR 'genetic information retrieval*':ti,ab OR egir*:ti,ab	159
15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	211.026
16	#7 AND #15	2.503
17	'animal' NOT 'human'	4.869.016
18	#16 NOT #17	2.315
19	#16 NOT #17 AND [english]/lim	2.277
20	#16 NOT #17 AND [english]/lim AND [2019-2022]/py	790
21	comment:it OR editorial:it OR letter:it OR congress:it	1.963.214
22	#20 NOT #21	773

Anexo 5. Diagrama de flujo



Anexo 6. Estudios excluidos

Referencia	Razón exclusión
1. Dinnes J, Deeks JJ, Chuchu N, et al. Visual inspection and dermoscopy, alone or in combination, for diagnosing keratinocyte skin cancers in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018;12(12):CD011901. Published 2018 Dec 4. doi:10.1002/14651858.CD011901.pub2	Intervención
2. Ferrante di Ruffano L, Takwoingi Y, Dinnes J, et al. Computer-assisted diagnosis techniques (dermoscopy and spectroscopy-based) for diagnosing skin cancer in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018;12(12):CD013186. Published 2018 Dec 4. doi:10.1002/14651858.CD013186	Intervención
3. Dorrell DN, Strowd LC. Skin Cancer Detection Technology. Dermatol Clin. 2019;37(4):527-536. doi:10.1016/j.det.2019.05.010	Diseño
4. Ferris LK, Moy RL, Gerami P, et al. Noninvasive Analysis of High-Risk Driver Mutations and Gene Expression Profiles in Primary Cutaneous Melanoma. J Invest Dermatol. 2019;139(5):1127-1134. doi:10.1016/j.jid.2018.10.041	Intervención
5. Shah A, Hyngstrom J, Florell SR, Grossman D. Use of the Pigmented Lesion Assay to rapidly screen a patient with numerous clinically atypical pigmented lesions. JAAD Case Rep. 2019;5(12):1048-1050. Published 2019 Nov 20. doi:10.1016/j.jdc.2019.10.004	Diseño
6. Heibel HD, Hooey L, Cockerell CJ. A Review of Noninvasive Techniques for Skin Cancer Detection in Dermatology. Am J Clin Dermatol. 2020;21(4):513-524. doi:10.1007/s40257-020-00517-z	Diseño
7. Marchetti MA, Coit DG, Dusza SW, et al. Performance of Gene Expression Profile Tests for Prognosis in Patients With Localized Cutaneous Melanoma: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2020;156(9):953-962. doi:10.1001/jamadermatol.2020.1731	Intervención
8. Shaffer SM, Emert BL, Reyes Hueros RA, et al. Memory Sequencing Reveals Heritable Single-Cell Gene Expression Programs Associated with Distinct Cellular Behaviors. Cell. 2020;182(4):947-959.e17. doi:10.1016/j.cell.2020.07.003	Intervención

9. Valipour A, Jäger M, Wu P, Schmitt J, Bunch C, Weberschock T. Interventions for mycosis fungoides. Cochrane Database Syst Rev. 2020;7(7):CD008946. Published 2020 Jul 7. doi:10.1002/14651858.CD008946.pub3	Objetivo
10. Jung JM, Cho JY, Lee WJ, Chang SE, Lee MW, Won CH. Emerging Minimally Invasive Technologies for the Detection of Skin Cancer. J Pers Med. 2021;11(10):951. Published 2021 Sep 24. doi:10.3390/jpm11100951	Diseño
11. Marchetti MA, Nanda JK, Mancebo SE, Dusza SW. Real-World Application of a Noninvasive Two-Gene Expression Test for Melanoma Diagnosis. J Invest Dermatol. 2021;141(9):2303-2305. doi:10.1016/j.jid.2021.03.005	Diseño
12. Robinson JK, Wahood S, Ly S, et al. Melanoma detection by skin self-examination targeting at-risk women: A randomized controlled trial with telemedicine support for concerning moles. Prev Med Rep. 2021;24:101532. Published 2021 Aug 26. doi:10.1016/j.pmedr.2021.101532	Intervención
13. Barber C, Boiko S. Tape stripping: investigational, diagnostic, and therapeutic uses in dermatology. Clin Dermatol. 2022;40(4):355-362. doi:10.1016/j.clindermatol.2022.02.008	Diseño
14. Pathania YS, Apalla Z, Salerni G, Patil A, Grabbe S, Goldust M. Non-invasive diagnostic techniques in pigmentary skin disorders and skin cancer. J Cosmet Dermatol. 2022;21(2):444-450. doi:10.1111/jocd.14547	Diseño
15. Skudalski L, Waldman R, Kerr PE, Grant-Kels JM. Melanoma: How and when to consider clinical diagnostic technologies. J Am Acad Dermatol. 2022;86(3):503-512. doi:10.1016/j.jaad.2021.06.901	Diseño

Anexo 7. Evaluación del riesgo de sesgo de la Revisión sistemática: Escala AMSTAR-2

Nivel de calidad de la revisión sistemática. Herramienta AMSTAR-2 [37]																	
	Componentes PICO	Desviación del protocolo	Diseño del estudio	Búsqueda exhaustiva	Selección por pares	Extracción por pares	Listado de estudios excluidos y justificación de exclusión	Descripción de los estudios incluidos	Uso de instrumento válido para valorar la calidad de los estudios	Fuentes de financiación	Métodos adecuados de agregación de resultados	¿Se valoró el impacto de la calidad de los estudios sobre los resultados del metaanálisis?	¿Se tuvo en cuenta la calidad de los estudios en la interpretación de los resultados?	Heterogeneidad de los resultados	Valoración de probabilidad de sesgo de publicación	Manejo de conflictos de interés	Valoración global
Ontario Health, 2021	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Media
ECAs: ensayos controlados aleatorizados; MA: metaanálisis.																	

Anexo 8. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales: Escala Quadas-2

Gerami, 2017	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes: No se informa el origen de los datos de la cohorte de entrenamiento (n=157). En la cohorte de validación, una parte de la muestra proviene de archivos (n=195) y otra parte proviene de un reclutamiento prospectivo (n=203)	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	
La muestra de validación es sólo parcialmente consecutiva	Si / No / Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
No hay evidencia específica al respecto	Si / No / Duda
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
Se excluyeron los casos de melanoma nodular evidente o casos sospechosos de melanoma nodular no fueron incluidos, así como aquellos casos en los que no hubo consenso entre los dermatólogos (11%)	
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	Si / No / Duda
Probablemente si, considerando lo casos que se han excluido. RIESGO: BAJO / ALTO / DUDA	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito)	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA/ALTA/DUDA	
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó: Para la biopsia del parche adhesivo, se utilizó un kit de biopsia de piel con dispositivo de clase I (DermTech Inc, La Jolla, CA) siguiendo las instrucciones del fabricante. Todas las muestras de parches adhesivos de este estudio se congelaron y almacenaron a 80 °C antes de la extracción del ARN total	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
	Si / No / Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
LINC y/o PRAME positivo.	Si / No / Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
RIESGO: BAJO / ALTO / DUDA	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA / ALTA / DUDA	
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó: Cada muestra se recogió en un proceso de dos pasos, una biopsia de parche adhesivo no invasiva, seguido de una biopsia quirúrgica convencional de la misma lesión pigmentada. Para la biopsia de parche adhesivo, se utilizó un kit de biopsia cutánea de clase I (DermTech Inc, La Jolla, CA) siguiendo las instrucciones del fabricante. Todas las muestras del parche adhesivo de este estudio se congelaron y almacenaron a -80°C antes de la extracción del ARN total. Las muestras de biopsias quirúrgicas convencionales de rutina y fueron evaluadas por un lector primario y un panel de 3 dermatopatólogos expertos.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	

	Si / No / Duda
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
Un lector primario lector y un panel de 3 dermatopatólogos expertos proporcionaron un diagnóstico de consenso para evaluar el de los 2 genes del PLA. El diagnóstico del panel de expertos también comparó con el diagnóstico del lector primario para evaluar la sensibilidad y especificidad de la evaluación histopatológica primaria.	
	Si / No / Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
Probablemente si porque los resultados de la prueba de referencia y la de estudio no se interpretaron de forma independiente.	
	RIESGO: BAJO / <u>ALTO</u> / DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
ACIÓN: <u>BAJA</u> / ALTA / DUDA	
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo): El 11% de los pacientes cuyas lesiones no tuvieron una clasificación con acuerdo fueron excluidas	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia: Cada recolección de muestras involucró un proceso de 2 pasos, una biopsia con parche adhesivo no invasiva seguida de una biopsia quirúrgica convencional de la misma lesión pigmentada.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	
Se realizó de forma consecutiva	<u>Si</u> / No / Duda
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
	<u>Si</u> / No / Duda
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	<u>Si</u> / No / Duda
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
No, el 11 de los pacientes en cuyas lesiones no se obtuvo acuerdo, fueron excluidas. Adicionalmente, no se presentan datos por separado de la parte prospectiva y retrospectiva de la corte de validación	
	Si / No / Duda
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
	RIESGO: BAJO / <u>ALTO</u> / DUDA

Skelsey, 2021 (grupo de PLA negativo)	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes: De un registro de 2575 lesiones pigmentadas, se consideraron 2104 que habían resultado en PLA negativo entre agosto de 2017 y agosto de 2020. De estas, 1781 lesiones fueron evaluadas a través de un seguimiento de 36 meses y 323 pacientes con lesiones fueron incluidos en un estudio prospectivo en el que se repetiría la evaluación clínica de la lesión y se realizaría un nuevo PLA. Las lesiones que habían dado PLA positivo no fueron consideradas (n=276) y no se analizaron 195 muestras.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	
	Si / No / Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	<u>Si</u> / No / Duda
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	Si / No / Duda
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
	RIESGO: BAJO / <u>ALTO</u> / DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito)	

B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión? La población de estudio está conformada únicamente por muestras que ya han sido consideradas PLA-negativas, por lo que constituyen una subpoblación de la población de estudio (pacientes con lesiones melanocíticas bajo sospecha de melanoma)
PREOCUPACIÓN: BAJA/ALTA/DUDA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba
A. RIESGO DE SESGO
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia? Se interpretaron sin conocer los resultados de la biopsia, pero las muestras evaluadas ya habían sido consideradas previamente como PLA-negativo y este resultado era conocido.
Si / No / Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?
Si / No / Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?
RIESGO: BAJO / ALTO / DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión? La población de estudio está conformada únicamente por muestras que ya han sido consideradas PLA-negativas. Se está realizando e interpretando la un segundo PLA.
PREOCUPACIÓN: BAJA / ALTA / DUDA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó: Las 34 lesiones que resultaron ser PLA positivas tras el segundo PLA fueron sometidas a biopsia y análisis histopatológico.
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?
Si / No / Duda
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio? No, dado que únicamente se sometieron a biopsia las lesiones PLA-positivas
Si / No / Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?
RIESGO: BAJO / ALTO / DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA / ALTA / DUDA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo): Las lesiones PLA-positivas tras el primer PLA no fueron sometidas a un segundo PLA, sólo 302 de 2104 lesiones PLA-negativas tras el primer PLA fueron sometidas a un segundo PLA y sólo las lesiones PLA-positivas tras el segundo PLA fueron sometidas a biopsia.
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia Las lesiones PLA-positivas tras el primer PLA no fueron sometidas a un segundo PLA, sólo 302 de 2104 lesiones PLA-negativas tras el primer PLA fueron sometidas a un segundo PLA y sólo las lesiones PLA-positivas tras el segundo PLA fueron sometidas a biopsia.
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?
Si / No / Duda
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?
Si / No / Duda

A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	Si / No / Duda
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	Si / No / Duda
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	RIESGO: BAJO / ALTO / DUDA

Skelsey, 2021 (grupo de PLA positivo)

DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES

A. RIESGO DE SESGO

A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes:

Entre julio de 2018 y junio de 2019, un total de 3418 lesiones pigmentadas clínicamente sospechosas de melanoma fueron ingresadas en un registro prospectivo, evaluado y probado con el PLA. El registro fue realizado por 90 proveedores de atención médica con licencia dentro de 53 prácticas en los EE. UU. De las lesiones registradas, 324 dieron positivo. Se recogieron y revisaron los informes de patología para cualquier diagnóstico de melanoma de estas 324 lesiones.

A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?

Si / No / Duda

A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?

Si / No / Duda

A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?

Si / No / Duda

A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?

RIESGO: BAJO / ALTO / DUDA

B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD

B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito)

B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?

La población de estudio está conformada únicamente por muestras que ya han sido consideradas PLA-positivas, por lo que constituyen una subpoblación de la población de estudio (pacientes con lesiones melanocíticas bajo sospecha de melanoma)

PREOCUPACIÓN: BAJA/ALTA/DUDA

DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO

Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba

A. RIESGO DE SESGO

A.1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó

A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?

Si / No / Duda

A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?

Positividad en LINC y/o PRAME

Si / No / Duda

A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?

RIESGO: BAJO / ALTO / DUDA

B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD

B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?

PREOCUPACIÓN: BAJA / ALTA / DUDA

DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA

A. RIESGO DE SESGO

A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó:

De las 324 lesiones PLA-positivas, 316 fueron sometidas a biopsia y 313 tenían disponible el informe histopatológico. 59 lesiones recibieron diagnóstico de melanoma.

A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?

Si / No / Duda

A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio? No se informa de la existencia de cegamiento en la interpretación de la biopsia. Los pacientes ya tenían un resultado PLA positivo cuando se sometieron a la biopsia.	Si / No / <u>Duda</u>
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	RIESGO: BAJO / ALTO / <u>DUDA</u>
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: <u>BAJA</u> / ALTA / DUDA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo): Los pacientes con PLA-negativo no fueron sometidos a biopsia	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia Los pacientes tuvieron el resultado de PLA positivo antes de que se les realizase la biopsia	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	Si / No / <u>Duda</u>
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia? Sólo se aplicó el patrón de referencia a las lesiones PLA-positivas	Si / <u>No</u> / <u>Duda</u>
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	Si / No / <u>Duda</u>
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	Si / <u>No</u> / <u>Duda</u>
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	RIESGO: BAJO / <u>ALTO</u> / DUDA

