



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



ORIGINAL

Estudio de las características fenotípicas y exposición a radiación ultravioleta en pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo

E. Fagundo^a, C. Rodríguez-García^{b,*}, C. Rodríguez^a, S. González^a, R. Sánchez^a y A. Jiménez^c

^a Departamento de Dermatología, Hospital Universitario de Canarias, Canarias, España

^b Departamento de Medicina Preventiva, Universidad de La Laguna, Canarias, España

^c Unidad de Investigación, Hospital Universitario de Canarias, Canarias, España

Recibido el 19 de julio de 2010; aceptado el 6 de marzo de 2011

Accesible en línea el 16 de junio de 2011

PALABRAS CLAVE

Melanoma;
Nevus;
Fenotipo;
Luz solar

Resumen

Introducción: El melanoma es la forma más grave de cáncer cutáneo, y está ocasionado por una combinación de factores de riesgo endógenos y exógenos. En el presente trabajo se describen las características anatomoclínicas, factores de riesgo endógenos y exógenos en 120 pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo en el área sanitaria norte de la provincia de Santa Cruz de Tenerife.

Pacientes y método: Se realizó un estudio descriptivo transversal sobre los pacientes diagnosticados de melanoma en el área sanitaria que cubre el Hospital Universitario de Canarias, entre enero de 1999 y julio de 2005. Se obtuvieron los datos referentes a las características epidemiológicas, fenotipo, hábitos de exposición solar, fotoprotección y daño actínico.

Resultados: Los melanomas se diagnosticaron con más frecuencia en mujeres (62,5%). La localización anatómica más frecuente fue el tronco. El tipo anatomoclínico más frecuente fue el melanoma de extensión superficial (63,3%). El 51,5% de los pacientes presentaban un fototipo II. El 81,8% de los pacientes refirió una exposición solar intermitente y el 50% manifestaron una exposición solar acumulada moderada (50-120 horas/año). El 3,3% de los pacientes presentaron melanomas múltiples. El tiempo de evolución del melanoma fue elevado (el 43% refiere lesiones de más de 24 meses de evolución).

Conclusión: Un gran porcentaje de melanomas se asocia a daño actínico. Se observaron diferencias entre la intensidad de la exposición solar y el tipo anatomoclínico. El motivo de alarma más frecuente fue el crecimiento y el cambio de color, y un porcentaje importante de pacientes consultaron tardíamente tras la aparición de los signos de alarma.

© 2010 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cristina.r.g@hotmail.com (C. Rodríguez-García).

KEYWORDS

Melanoma;
Nevus;
Phenotype;
Sunlight

Analysis of Phenotypic Characteristics and Exposure to UV Radiation in a Group of Patients With Cutaneous Melanoma

Abstract

Background: Melanoma is the most serious type of skin cancer and is caused by a combination of endogenous and exogenous risk factors. Here we describe the clinical and anatomical characteristics of melanoma along with the endogenous and exogenous risk factors in 120 patients diagnosed with cutaneous melanoma in a health care area of the province of Santa Cruz de Tenerife in Spain.

Patients and methods: A descriptive, cross-sectional study was undertaken in patients diagnosed with melanoma between January 1999 and July 2005 in the health care area served by Hospital Universitario de Canarias. Data were collected on demographic characteristics, phenotype, sun exposure, sun protection, and actinic damage.

Results: Melanoma was most commonly diagnosed in women (62.5%) and lesions were most frequently located on the trunk. The most frequent tumor subtype was superficial spreading melanoma (63.3%) and 51.5% of patients were classified as having skin phototype II. Intermittent sun exposure was reported by 81.8% of patients and 50% had a moderate cumulative sun exposure (50-120 h/y). Multiple melanomas were present in 3.3% of patients. In 43% of patients, the time to diagnosis of melanoma was more than 24 months.

Conclusions: A substantial percentage of melanomas were associated with actinic damage. Differences were observed in the level of sun exposure according to melanoma subtype. The most common causes for concern were growth and color changes in the lesion, and a substantial number of patients waited for some time between observing these changes and consulting a doctor.

© 2010 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

El melanoma se considera esencialmente una enfermedad de individuos de piel blanca¹, y está determinado por factores del huésped y ambientales como la exposición solar.

Además, el melanoma se ha asociado con un incremento global en los tumores actínicos, incluyendo las queratosis actínicas, los carcinomas basocelulares y espinocelulares². Recientemente se ha relacionado la presencia de queratosis actínicas con un mayor riesgo para presentar un melanoma, especialmente de localización cefálica³. La exposición solar se considera uno de los mayores factores de riesgo ambiental modificable para melanoma. Se considera que la exposición a la luz solar, incluyendo la exposición solar total, exposición total reciente, la ocupacional y la intermitente o recreacional producen impactos diferentes en el riesgo de melanoma⁴.

El objetivo de nuestro estudio es describir los factores de riesgo endógenos (fototipo, color de pelo y ojos, número de nevos melanocíticos, presencia de nevos displásicos, antecedentes personales o familiares de melanoma), los factores de riesgo exógenos, como el tipo y grado de exposición solar acumulada, la presencia de quemaduras solares, así como los hábitos en cuanto al uso del factor de protección solar y el motivo de consulta en una población de pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo en el área sanitaria norte de la provincia de Santa Cruz de Tenerife entre 1999-2005.

Material y método

Hemos realizado un estudio descriptivo transversal de los pacientes diagnosticados de melanoma en el área sanitaria

norte de la provincia de Santa Cruz de Tenerife, entre los años 1999 y 2005. Se valoraron un total de 120 pacientes con melanoma cutáneo (casos incidentes) y se registraron los aspectos epidemiológicos descritos en la literatura como factores relacionados con el melanoma cutáneo.

Se registraron las siguientes variables:

1. Tipo anatomoclínico: lentigo maligno melanoma (LMM), melanoma lentiginoso acral (MLA), melanoma de extensión superficial (MES) y melanoma nodular (MN).
2. Localización.
3. Índice de Breslow, presencia de ulceración y regresión.
4. Fototipo según la clasificación de Fitzpatrick.
5. Tipo de exposición solar (constante u ocupacional o exposición solar intermitente o recreacional), color de ojos, color de pelo y daño actínico. Grado de exposición solar acumulada y quemaduras por radiación ultravioleta (RUV).

Se clasificó la exposición solar en cada paciente en las diferentes etapas de la vida (0-10 años, 10-18 años, mayor de 18 años) en diferentes grados: nula, baja (menos de 50 horas/año), moderada (50-120 horas/año) e intensa (más de 120 horas/año). Se clasificó el número de quemaduras sufridas por cada paciente a lo largo de las diferentes etapas de la vida. Además, se valoró el uso de factor de protección solar. Se registraron los antecedentes personales y familiares de melanoma, nevos displásicos y número total de nevos en el paciente. Se evaluó el motivo de la consulta por melanoma y la evolución de la lesión en meses y el tiempo desde los signos de alarma hasta la consulta.

Tabla 1 Características epidemiológicas e histológicas

Características	N (120)	%
Sexo		
Hombre	45	37,5
Mujer	75	62,5
Edad		
< 40 años	27	22,5
40-60 años	46	38,3
> 60 años	47	39,2
Localización		
Cabeza/ cuello	23	19,2
Tronco	46	38,3
Extremidad superior	26	21,7
Extremidad inferior	25	20,8
Tipo anatomoclínico		
LMM	10	8,3
MES	76	63,3
MLA	8	6,7
MN	17	14,2
Inclasificable	9	7,5
Ulceración		
Sí	20	16,5
No	100	83,5
Regresión		
Sí	14	11,7
No	106	88,3

LMM: lentigo maligno melanoma; MES: melanoma de extensión superficial; MLA: melanoma lentiginoso acral; MN: melanoma nodular.

Método estadístico

Las variables categóricas se expresaron con frecuencias y porcentajes y las continuas con medias, desviaciones típicas. Las comparaciones de proporciones se realizaron con la prueba de Chi-cuadrado o la prueba de Kruskal-Wallis.

Las comparaciones de medias de edad entre hombres y mujeres se realizaron con la prueba «t» de Student, asumiendo normalidad de las distribuciones de frecuencias.

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con los paquetes estadísticos SPSS® 12.0 (Chicago IL) y StatXact v: 5.0.3 (Cambridge, MA).

Los contrastes de hipótesis fueron de dos colas y se consideró significativo un valor de p menor a 0,05.

Resultados

Los resultados que hacen referencia a las características epidemiológicas, anatomoclínicas e histológicas quedan recogidos en las tablas 1-3.

En cuanto a las características fenotípicas de los pacientes diagnosticados de melanoma se registraron las características del fototipo, observándose que el 51,5% de los pacientes presentaban fototipo II (51,5%), seguido del fototipo III (37,9%). En la distribución por sexos en los hombres fue más frecuente el fototipo III, y para las mujeres el II. El color de ojos más frecuente fue el marrón en un

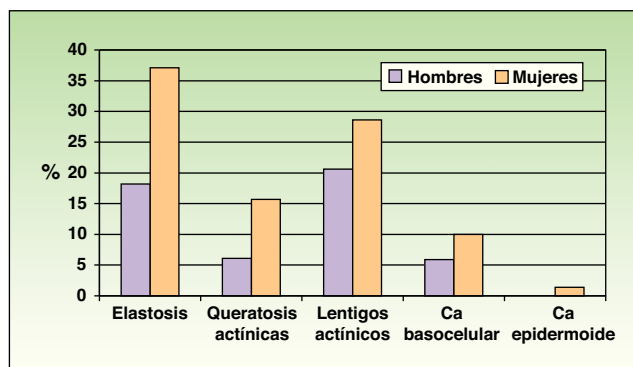


Figura 1 Daño actínico según el sexo (%).

52,5% de los pacientes, y el 16,8% presentaron color verde. Se observaron diferencias según el sexo; los hombres presentaron ojos oscuros con mayor frecuencia que las mujeres (p=0,025). En cuanto al color del pelo el 52,5% de los pacientes presentaban color castaño, seguido del negro (24,8%), rubio (20,8%) y pelirrojo (2%).

Se recogieron los datos referentes al daño actínico, siendo la elastosis solar el daño que aparecía con más frecuencia. Se observaron diferencias significativas en cuanto a la presencia de elastosis solar y sexo, estando presente en un 37,1% de las mujeres, frente a un 18,2% de los varones (p=0,041) (fig. 1).

En cuanto a la exposición solar el 81,8% de los pacientes presentó un hábito de exposición solar intermitente, mientras que un 18,2% de los pacientes refería exposición solar crónica.

En la figura 2 se representa la exposición solar acumulada en las diferentes etapas de la vida, observándose cómo un porcentaje importante de pacientes tuvieron una exposición solar acumulada moderada e intensa en la infancia y adolescencia. Se observaron diferencias en la exposición solar acumulada según el sexo, siendo el porcentaje de mujeres que se exponen de manera intensa (41,2%) superior al de los varones (15,6%) (p=0,034).

Además, se observaron diferencias significativas (p=0,047) entre la exposición solar acumulada total y el tipo anatomoclínico, presentando exposiciones solares acumuladas intensas para el tipo anatomoclínico LMM (100% de los pacientes), frente a exposiciones solares acumuladas

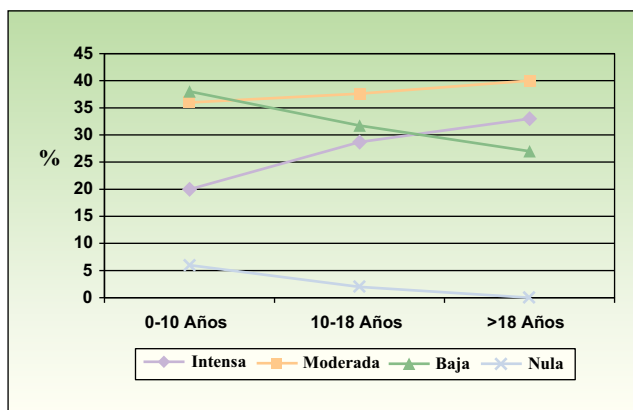


Figura 2 Grado de exposición solar acumulada (%).

Tabla 2 Localización anatómica y tipo anatomoclínico

Localización	Total		LMM		MES		MLA		MN		Inclasificable	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	120	100	9	7,5	76	63,3	8	6,7	17	14,2	10	8,3
Cabeza												
Total cabeza	23	19,2	9	100	4	5,3	0	0	7	41,2	3	33,3
Cuero cabelludo	5	4,2	2	22,2	1	1,3			2	11,8		
Cara	14	11,7	6	66,7	2	2,6			4	23,5	2	22,2
Cuello	3	2,5			1	1,3			1	5,9	1	11,1
No especificado	1	0,8	1	11,1								
Tronco												
Total tronco	46	38,3	0	0	37	48,7	0	0	5	29,4	4	44,4
Anterior	13	10,8			10	13,2			2	11,8	1	11,1
Posterior	30	25			24	34,3			3	17,6	3	33,3
No especificado	3	2,5			3	3,9						
Extremidades superiores												
Total ES	26	21,7	0	0	17	22,4	3	37,5	4	23,5	2	22,2
Brazo	11	9,2			6	7,9	1	12,5	3	17,6	1	11,1
Antebrazo	11	9,2			8	10,5	1	12,5	1	5,9	1	11,1
Mano	3	2,5			2	2,6	1	12,5				
No especificado	1	0,8			1	1,3						
Extremidades inferiores												
Total EI	25	20,8	0	0	18	23,7	5	62,5	1	5,9	1	3,9
Muslo	3	2,5			3	3,9						
Pierna	12	10			9	11,8	1	12,5	1	5,9	1	3,9
Pie	9	7,5			5	6,5	4	50				
No especificado	1	0,8			1	1,3						

El: extremidades inferiores; ES: extremidades superiores; LMM: lentigo maligno melanoma; MES: Melanoma de extensión superficial; MLA: melanoma lentiginoso acral; MN: melanoma nodular

Tabla 3 Índice Breslow y Breslow categorizado según sexo

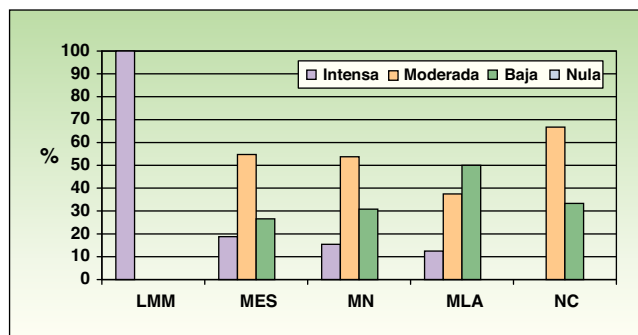
Índice Breslow	Media	Desviación típica	< 1 mm		1,01-2 mm		2,01-4 mm		> 4 mm	
			N	%	N	%	N	%	N	%
Total N (120)	1,6	± 2,2	69	57,5	19	15,8	24	20	8	6,7
Hombres N (45)	1,7	± 2,5	24	53,3	5	11,1	12	26,7	4	8,9
Mujeres N (75)	1,6	± 2,0	45	60	14	18,7	12	16	4	5,3

moderadas para los tipos anatomoclínicos MES (54,7% de los pacientes) y MN (53,8% de los pacientes) (fig. 3).

En cuanto al uso de factor de protección solar un elevado porcentaje de pacientes no ha usado nunca factor de protección solar a lo largo de su vida. Existen diferencias en el uso del factor de protección solar entre los 10-18 años según el sexo, observándose que un 18,8% de varones utilizan factor de protección solar de forma habitual respecto al 2,9% de las mujeres ($p=0,037$).

En cuanto a las quemaduras por RUV en las diferentes etapas de la vida la mayoría de los pacientes no refería quemadura solar (40%), o habían presentado entre uno a tres episodios de quemadura por RUV al año en casi todas las etapas de su vida (49%).

Cuatro pacientes presentaron melanomas múltiples (3,3%), de los cuales tres presentaron dos melanomas y uno tres melanomas. Los melanomas múltiples se diagnosticaron

**Figura 3** Exposición solar acumulada total (%) según el tipo anatomoclínico.

todos en mujeres. Una de los pacientes con melanomas múltiples presentaba antecedentes familiares de melanoma. El segundo melanoma en todos los casos presentaba menor índice de Breslow que el primero. En cuanto al número total de nevus el 68,5% de los pacientes diagnosticados de melanoma presentó menos de 50 nevus, el 19,6% entre 50-100 nevus, un 7,6% entre 100-150 nevus y el 4,3% de los pacientes presentó más de 200 nevus. El 5,7% de los pacientes presentaron nevus displásicos.

Ocho pacientes (7,1%) presentaron antecedentes familiares de melanoma, siendo el porcentaje de antecedentes familiares para las mujeres superior que para los varones.

El 7,5% de los melanomas se presentaron sobre nevus congénitos medianos o pequeños. El porcentaje de mujeres con melanoma sobre nevus congénito fue ligeramente superior al de los varones (8 frente a 6,7%).

El tiempo de evolución del melanoma fue elevado en pacientes de esta serie, ya que un 43% refería lesiones de más de 24 meses de evolución, y tan sólo el 1,2% lesiones de menos de tres meses de evolución. Sin embargo, en cuanto al tiempo transcurrido desde la aparición de los signos de alarma hasta la consulta, el 43,75% de los pacientes consultó en los tres primeros meses de presentarse el motivo de alarma, pero un porcentaje importante de pacientes (29,7%) consultó muy tardíamente, entre los 6-12 meses, y un 5% entre los 12-24 meses. De los pacientes que consultaron tardíamente (a partir de los 6 meses) la edad media en el momento del diagnóstico fue de 53 años, siendo la mayoría mujeres (69%). El motivo más frecuente de consulta fue el crecimiento de la lesión (52,3%), seguido del cambio de color. El cambio de forma y el sangrado fueron los motivos de consulta menos frecuentes (16,5 y 12,8% respectivamente). Se observaron diferencias entre el motivo de consulta, el cambio de color y la localización del melanoma ($p=0,043$), describiéndose cambio de color sobre todo en los melanomas localizados en las extremidades inferiores (58,2%). También se observaron diferencias entre el sangrado de la lesión y la localización del melanoma ($p=0,045$), describiéndose sangrado cuando la lesión se presenta en la cabeza (31,6%).

Discusión

En cuanto a la distribución por sexo de los pacientes diagnosticados de melanoma hemos encontrado datos similares a los de nuestro estudio, con una mayor incidencia de melanoma en mujeres que en varones^{5,6}. En la edad media de diagnóstico también hemos encontrado datos similares a los de nuestro trabajo, donde la edad media del diagnóstico está en torno a los 50-60 años de edad, siendo la edad media superior para varones que para mujeres^{5,7,8}. Hemos encontrado alguna diferencia respecto a la localización del melanoma, si bien la localización más frecuente descrita es el tronco, la segunda localización en frecuencia varía según los estudios, siendo para algunos las extremidades inferiores⁷ y para otros la cabeza y el cuello^{5,6}. En nuestro trabajo la localización más frecuente fue el tronco, y obtuvimos similares porcentajes para extremidades superiores e inferiores; las localizaciones menos frecuentes fueron la cabeza y el cuello. Las localizaciones anatómicas más frecuentes según el sexo descritas en la literatura son las extremidades inferiores en las mujeres y el tronco en los

varones⁷, como corroboramos en nuestro estudio. El tipo anatomoclínico más frecuente recogido en la literatura es el melanoma de extensión superficial^{5,7}, con datos similares a los nuestros. El tipo anatomoclínico también está relacionado con la localización anatómica, siendo el melanoma de extensión superficial el tipo más habitual en el tronco y las extremidades inferiores⁸. El lentigo maligno melanoma y el melanoma nodular se encuentran con más frecuencia en la cara⁹. Nosotros hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a la localización y tipo anatomoclínico ($p < 0,001$), con datos similares a los de la literatura, encontrando en la cabeza el melanoma nodular como tipo más frecuente, seguido del lentigo maligno. En el tronco y las extremidades superiores el más frecuente es el melanoma de extensión superficial, seguido del melanoma nodular, y en las extremidades inferiores el melanoma de extensión superficial, seguido del melanoma lentiginoso acral.

En cuanto a las características fenotípicas nuestros datos son similares a los de algunos estudios españoles, donde el fototipo más frecuente en pacientes diagnosticados de melanoma es el II, seguido del fototipo III⁶, aunque en el estudio de Nagore et al encuentran que el fototipo más frecuente en todos los grupos de pacientes diagnosticados de melanoma es el III-IV⁵. En nuestro estudio la mayoría de los pacientes presentan pelo oscuro (castaño) y ojos marrones con datos similares a lo recogido en la literatura española⁵.

El melanoma se ha asociado con un incremento global en los tumores actínicos, incluyendo las queratosis actínicas, carcinomas basocelulares y carcinomas epidermoides. En el estudio de Nagore et al, con pacientes diagnosticados de melanoma primario cutáneo, observaron queratosis actínicas en un 30,5% de los pacientes con melanoma localizado en zona expuesta de forma crónica, y en menor porcentaje en los pacientes con melanoma en localización expuesta de forma intermitente o no expuesta (8,3 y 11,3% respectivamente)⁵. Los lentigos solares estaban presentes en un 92,7% de los pacientes con melanoma en localización expuesta de forma crónica, en un 86,2% de los pacientes con localización expuesta de forma intermitente y en un 76,7% de los pacientes con melanoma en zona no expuesta⁵. En nuestro estudio hemos obtenido un porcentaje similar de pacientes con queratosis actínicas (12,6%) si lo comparamos con el grupo de pacientes con melanoma en localización expuesta de forma intermitente o no expuesta. Los lentigos actínicos estaban presentes en un 26%, porcentaje bastante inferior si se compara con cualquier grupo de pacientes en el estudio de Nagore et al⁵. La elastosis solar fue el daño actínico más frecuente en nuestro estudio, presentando las mujeres mayores porcentajes de daño solar, a diferencia de lo que se describe en algunos trabajos con una mayor incidencia de daño solar en varones¹⁰.

En cuanto a la exposición solar hemos encontrado datos similares a otros estudios, donde la mayoría de los pacientes que han presentado un melanoma refieren una exposición solar de tipo intermitente frente a la exposición constante, como en el estudio de Gómez et al, donde un 74% de pacientes presentaron exposición solar intermitente frente a un 26% con exposición constante⁶. El estudio de Nagore et al recoge que la exposición solar intermitente está presente en un 96,7% de los pacientes con melanoma localizado en zona expuesta de forma intermitente, en el 77,8% de los pacientes con melanoma localizado en zona expuesta de

forma crónica y en el 71,9% de los pacientes con melanoma localizado en zona no expuesta⁵.

Respecto al uso de cremas fotoprotectoras se recogen porcentajes de aplicación de la crema antes del diagnóstico de melanoma superiores a los nuestros. En el estudio de Gómez et al los autores encuentran que un 43,1% de los pacientes las utilizaban (uso de la crema fotoprotectora en pacientes diagnosticados de melanoma antes del diagnóstico), un 23,1% las utilizaban a veces y no las utilizaban un 33,8% de los pacientes⁶. En nuestro estudio hemos encontrado que un bajo porcentaje de pacientes utilizaba el factor de protección solar (inferior al 15%) antes del diagnóstico del melanoma, con datos diferentes a lo recogido en la literatura española. Posiblemente este dato se deba a que la edad media de nuestros pacientes está en torno a los 50 años, y el uso de los fotoprotectores se ha venido incentivando desde hace pocos años. En cuanto a la presencia de quemaduras solares hemos encontrado datos similares a los de otros estudios, donde la mayoría de los pacientes no refieren quemadura solar o refieren entre 1-5 quemaduras solares⁵.

Los pacientes con antecedentes personales de melanoma cutáneo tienen un riesgo incrementado de desarrollar un segundo melanoma². El estudio llevado a cabo por Ferreres JR et al recoge que el riesgo de melanoma primario múltiple en 934 pacientes diagnosticados de melanoma en población mediterránea es del 2,6% (similar a la de nuestro estudio 3,3%), siendo algo más frecuente en varones (52%), a diferencia de nuestro estudio, donde todos los melanomas múltiples se diagnosticaron en mujeres. El 80% de los pacientes con melanomas múltiples desarrollaron dos melanomas y un 16% tres melanomas¹¹, con datos similares a los de nuestro estudio. El segundo melanoma en todos los casos presentaba un índice de Breslow menor que el primer melanoma¹¹⁻¹³, como en nuestro estudio.

En relación con los nevus, el porcentaje de pacientes con más de 50 nevus es sensiblemente inferior al que se describe en la literatura para pacientes con melanoma; posiblemente se deba a las características de la población canaria, de fototipo más oscuro y con menor tendencia a tener nevus. El porcentaje de melanoma sobre nevus congénitos pequeños o medianos ha sido superior a lo descrito en la literatura, donde se recoge que la mayoría de los melanomas surgen sobre nevus congénitos gigantes^{14,15}.

En el estudio llevado a cabo por Schmid-Wendtner MH et al, en el que valoran el retraso en el diagnóstico de melanoma cutáneo en 233 pacientes, observan que más de un tercio de los pacientes del estudio (29,2%) retrasaron el diagnóstico más de 12 meses desde que observaron cambios en la lesión pigmentada hasta que consultaron¹⁶, datos similares a los obtenidos en nuestro trabajo, donde observamos que aproximadamente un 30% de los pacientes consultaron entre los 6-12 meses después de la aparición de los signos de alarma. La mayoría de estos pacientes eran mujeres (69%), con una edad media al diagnóstico del melanoma de 53 años. Además, en el estudio de Schmid-Wendtner et al observaron que los datos de alarma más frecuentes registrados por los pacientes fueron cambios en el color y en el tamaño o elevación de la lesión, como en nuestro estudio¹⁶. Con estos datos se debe insistir en las campañas de diagnóstico precoz, informando a la población sobre los signos de alarma en las lesiones pigmentadas (asimetría, bordes irregulares, cambio

de color, diámetro mayor de 6 mm y cambio en la evolución de una lesión pigmentada) y enseñar a los pacientes a realizar de manera periódica una autoexploración¹⁷.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Autier P, Doré JF, Cattaruzza MS, Renard F, Luther H, Gentiloni-Silverj F, et al. Sunscreen use, wearing clothes, and number of nevi in 6-7 year-old European children. European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1873-80.
2. Kroumpouzou G, Konstadoulakis MM, Cabral H, Karakousis CP. Risk of basal cell and squamous cell carcinoma in persons with prior cutaneous melanoma. *Dermatol Surg.* 2000;26:547-50.
3. Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, Hughes MC, Hayward NK, Green AC. Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:806-12.
4. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer.* 1997;73:198-203.
5. Nagore E, Botella-Estrada R, Requena C, Serra-Guillén C, Martorell A, Hueso L, et al. Perfil clínico y epidemiológico de los pacientes con melanoma cutáneo según el grado de exposición solar de la localización del melanoma. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:205-11.
6. Gómez E, de Ramón E, Martínez S, Gómez R, Crespo V, Crespo A, et al. Impacto del diagnóstico de melanoma sobre la fotoprotección. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101:506-16.
7. Sáenz S, Conejo-Mir J, Cayuela A. Epidemiología del melanoma cutáneo en España. *Actas Dermosifiliogr.* 2005;96:411-8.
8. Desmond RA, Soong SJ. Epidemiology of malignant melanoma. *Surg Clin N Am.* 2003;83:1-29.
9. Gillgren P, Mansson-Brahme E, Frissell J, Johansson H, Larsson O, Ringborg U. Epidemiological characteristics of cutaneous malignant melanoma of the head and neck. *Acta Oncologica.* 1999;38:1069-74.
10. Levi F, La Vecchia C, Randimbison L, Te VC, Erler G. Incidence of invasive cancers following cutaneous malignant melanoma. *Int J Cancer.* 1997;72:776-9.
11. Ferreres JR, Moreno A, Marcoval J. Melanoma primario múltiple. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:414-9.
12. Ferrone CR, Ben Porat L, Panageas KS, Berwick M, Halpern AC, Patel A, et al. Clinicopathological features of and risk factors for multiple primary melanomas. *JAMA.* 2005;294:1647-54.
13. DiFronzo LA, Wanek LA, Elashoff R, Morton DL. Increased incidence of second primary melanoma in patients with a previous cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol.* 1999;6:705-11.
14. Stang A, Pukkala E, Sankila R, Soderma B, Hakulinen T. Time trend analysis of the skin melanoma incidence of Finland from 1953 through 2003 including 16,414 cases. *Int J Cancer.* 2006;119:380-4.
15. Hernández A, Torrelo A. Últimos datos sobre la malignización de nevus melanocíticos congénitos: el debate sobre el tratamiento continúa. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99:185-9.
16. Schmid-Wendtner MH, Baumert J, Stange J, Volkenandt M. Delay in the diagnosis of cutaneous melanoma: an analysis of 233 patients. *Melanoma Res.* 2002;12:389-94.
17. Brenner S, Tamir E. Early detection of melanoma: the best strategy for a favourable prognosis. *Clin Dermatol.* 2002;20:203-11.