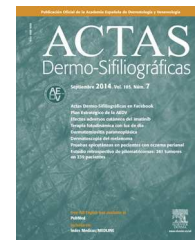


# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## ORIGINAL

# Evaluación de la regresión en melanomas primarios sucesivos



J.M. Martín<sup>a,\*</sup>, I. Pinazo<sup>a</sup>, J.F. Mateo<sup>a</sup>, I. Escandell<sup>a</sup>, E. Jordá<sup>a</sup> y C. Monteagudo<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España

<sup>b</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España

Recibido el 17 de octubre de 2013; aceptado el 7 de enero de 2014

Disponible en Internet el 28 de mayo de 2014

### PALABRAS CLAVE

Regresión;  
Melanoma;  
Inmunidad

### KEYWORDS

Regression;  
Melanoma;  
Immunity

### Resumen

**Introducción y objetivos:** Se ha especulado que en los pacientes que han padecido un melanoma puede existir un aumento de la inmunidad frente a determinados antígenos que expresan los melanocitos tumorales. De este modo, nos planteamos revisar la regresión en pacientes con melanomas primarios sucesivos, que podría constituir un reflejo de ese efecto inmunizante que ejercería el primer melanoma.

**Material y métodos:** Utilizando la base de datos de melanomas de nuestro servicio de dermatología, en el período 2000-2012 se han identificado un total de 19 pacientes con melanomas múltiples no simultáneos (2,56% del total). En esos melanomas se ha estudiado la presencia o ausencia de regresión, junto a otras características clínicas e histológicas de los mismos.

**Resultados:** La presencia de regresión en los últimos melanomas extirpados fue significativamente superior a la observada en los primeros (42,10% frente a un 21,05% respectivamente;  $p = 0,018$ ). Un 42,10% de los pacientes experimentaron regresión en al menos uno de sus melanomas. Se evidenció presencia de regresión en los 2 melanomas pertenecientes al mismo paciente en un 21,05%. No hubo ningún caso con regresión en el primer melanoma y ausencia de la misma en el segundo, mientras que se apreció regresión en el segundo melanoma y ausencia de la misma en el primero en un 21,05% de los pacientes.

**Conclusiones:** Estos hallazgos sugerirían la posibilidad de un efecto inmunizante por el primer melanoma en algunos pacientes con melanomas múltiples no simultáneos.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

### Assessment of Regression in Successive Primary Melanomas

#### Abstract

**Introduction and objectives:** It has been suggested that patients who have had a melanoma may develop increased immunity against certain antigens expressed by tumor-associated melanocytes. Thus our objective was to review the records of patients with successive primary melanomas to ascertain whether the pattern of regression might

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [Martin.josemaria@gmail.com](mailto:Martin.josemaria@gmail.com) (J.M. Martín).

indicate the presence of an immunization effect arising from the first melanoma.

**Material and methods:** A review of all the cases recorded in the melanoma database of our dermatology department between 2000 and 2012 identified 19 patients who had multiple asynchronous melanomas (2.56% of all the cases recorded). We studied the presence or absence of regression in these melanomas and other clinical and histological characteristics.

**Results:** The presence of regression was significantly higher in successive melanomas than in the first tumors identified (42.10% vs 21.05%,  $P = .018$ ). Regression of at least 1 melanoma was observed in 42.10% of the patients studied and regression of 2 melanomas was observed in 21.05%. In no case was regression observed in the first melanoma and not in the second; however, in 21.05% of the patients there was evidence of regression in the second tumor and none in the first.

**Conclusions:** Our findings suggest the possibility that the first melanoma produces an immunization effect in some patients who develop multiple asynchronous melanomas.

© 2013 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

## Introducción

Existe evidencia acumulada de que el melanoma es uno de los cánceres con mayor capacidad de estimular la respuesta inmune. Se ha demostrado que la regresión en el melanoma es 6 veces más frecuente que en otras neoplasias malignas<sup>1</sup>, y aunque la regresión completa de melanomas es un evento excepcional, se ha constatado que la regresión parcial es frecuente, ya que ocurre entre un 10 y un 35% de los melanomas<sup>2</sup>.

En la inducción de la regresión están potencialmente implicados múltiples mecanismos, aunque parece que el mediado por el sistema inmune es el que se ha relacionado de una forma más consistente<sup>3,4</sup>.

Por este motivo se ha planteado que en los pacientes que han padecido un melanoma puede existir un aumento de la inmunidad frente a determinados antígenos que expresan los melanocitos tumorales<sup>5-8</sup>.

Con el objetivo de evaluar un posible efecto de inmunización tras el primer melanoma, estudiamos la presencia de regresión en los primeros y sucesivos melanomas de una serie de pacientes con más de un melanoma cutáneo primario, esperando que la regresión en los últimos melanomas extirpados fuese superior a la que se apreciaba en los más antiguos.

## Material y métodos

Utilizando la base de datos de melanomas de nuestro Servicio de Dermatología, se seleccionaron todos los pacientes con múltiples melanomas que se diagnosticaron de forma consecutiva en el período comprendido entre los años 2000 y 2012. Posteriormente se realizó un estudio retrospectivo recogiendo diversos parámetros clínico-patológicos, que se obtuvieron revisando tanto las historias clínicas como los cortes de parafina teñidos con hematoxilina-eosina.

## Datos clínicos

Edad en el momento de la extirpación del primer melanoma, sexo del paciente, localización del primer melanoma,

tiempo de latencia desde la extirpación del primer melanoma a la del segundo, localización del segundo melanoma y evolución del paciente.

## Datos histológicos

Tipo histológico del primer melanoma, índice de Breslow del primer melanoma, ausencia o presencia de regresión y su extensión en el primer melanoma, tipo histológico del segundo melanoma, índice de Breslow del segundo melanoma, ausencia o presencia de regresión y su extensión en el segundo melanoma.

Para evaluar la regresión se ha considerado la extensión de la misma sobre la longitud horizontal del melanoma, acorde a las guías propuestas en la Comunidad Valenciana<sup>9</sup>. Los resultados se han expresado como ausencia o presencia de regresión, y en caso de que esta estuviera presente, como el porcentaje que abarcaba ( $\leq 50\%$  o  $> 50\%$ ) sobre el total del área tumoral. Se ha considerado la existencia de regresión histológica cuando existía una sustitución de la población celular tumoral por un estroma fibroso, sin melanocitos tumorales o escasos, pero con melanófagos, linfocitos y vasos neoformados, como han sugerido otros autores<sup>2,10</sup>. En las fases iniciales o activas de la misma predominaba la inflamación, mientras que la fibrosis era el evento predominante en la conclusión del proceso.

## Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar y rango. Las medias de 2 grupos independientes se compararon mediante el test «t» de Student, empleando la prueba no-paramétrica U de Mann-Whitney si las variables no cumplían criterios de normalidad. La prueba estadística utilizada para valorar la normalidad de las distribuciones de las variables incluidas en el análisis fue el test de Shapiro-Wilk. Las variables cualitativas se expresaron como valores absolutos y porcentajes y se compararon mediante el test de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher cuando el valor esperado de una o más celdas era inferior a 5.

Se consideró significativa toda diferencia que mostrase un valor de  $p \leq 0,05$ . Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS para Windows®, versión 18.

## Resultados

### Análisis descriptivo (tabla 1)

Utilizando la base de datos de melanomas de nuestro servicio de dermatología (que incluye un total de 741 pacientes en el período 2000-2012) se identificaron 19 pacientes diagnosticados de melanomas múltiples (lo que corresponde a un 2,56% de los pacientes afectados por melanoma en esta serie). No encontramos ningún paciente al que se le hubiesen extirpado más de 2 melanomas, y en todos los casos las exéresis se produjeron con un intervalo mínimo de 2 meses.

La distribución por sexos fue prácticamente equitativa (10 mujeres y 9 hombres). La edad media en el diagnóstico del primer melanoma fue de  $59,6 \pm 19,5$  años, y el rango de edad de 7 a 86 años. Las localizaciones más frecuentes del primer melanoma fueron la cabeza (8 casos, 42,10%), seguida de la espalda y la extremidad inferior (4 casos en ambos, 21,05%). En cuanto a los diagnósticos histológicos de los primeros melanomas se evidenciaron 9 melanomas de extensión superficial (47,36%), 5 melanomas de tipo lentigo maligno (26,31%), 4 melanomas nodulares (21,05%), y un melanoma lentiginoso acral (5,26%). La media del índice de Breslow fue de  $0,99 \pm 1,21$  (rango 0-3,3). Cuatro casos presentaron regresión (21,05%), siendo  $< 50\%$  en todos ellos. Esta se constató en 3 melanomas de extensión superficial (33,3% de los mismos) y en uno de los nodulares (25% de los mismos). La latencia media entre las extirpaciones de los primeros y segundos melanomas fue de  $57,10 \pm 39,95$  meses (rango de 2 a 132 meses).

Las localizaciones más habituales de los segundos melanomas fueron las extremidades inferiores (6 casos, 31,57%), seguidas de las extremidades superiores y la cabeza (4 casos en ambos, 21,05%). En cuanto a los tipos histológicos se diagnosticaron 9 melanomas de extensión superficial (47,36%), 7 melanomas de tipo lentigo maligno (36,84%) y 3 melanomas nodulares (15,78%). Un 47,36% de los pacientes (9 casos) desarrollaron el mismo tipo de melanoma. La media del índice de Breslow en los segundos melanomas fue de  $0,52 \pm 0,82$  (rango 0-3,3).

La regresión en los segundos melanomas se produjo en 8 casos (42,10%), y también fue inferior al 50% en todos ellos. Se constató en 5 melanomas de extensión superficial (55,5% de los mismos) y en 3 melanomas sobre lentigo maligno (42,8% de los mismos). Es destacable que a pesar de que un 26,3% de los primeros melanomas eran de tipo lentigo maligno, no se objetivó regresión en ninguno de ellos. Por el contrario, cuando el segundo melanoma también fue de tipo lentigo maligno se apreció regresión hasta en un 42,8% de los casos. Por tanto, la regresión está considerablemente aumentada en los casos en los que el segundo melanoma asentaba sobre un lentigo maligno. En los melanomas de extensión superficial los casos con regresión también fueron superiores en los segundos melanomas (44,4% en los primeros y 55,5% en los sucesivos).

Un 42,10% de pacientes (8 casos) experimentaron regresión en al menos uno de sus melanomas. Se evidenció

presencia de regresión en los 2 melanomas pertenecientes al mismo paciente en 4 casos (21,05%), y ausencia de regresión en los 2 melanomas en 11 pacientes (57,89%). En ninguno de los casos con regresión en los 2 melanomas se apreció una extensión superior de la misma en el último melanoma extirpado. No hubo ningún caso con regresión en el primer melanoma y ausencia de la misma en el segundo. Por contrapartida, hubo regresión en el segundo melanoma y ausencia de la misma en el primero en 4 casos (21,05%), que serían los casos que podrían reflejar un efecto de inmunización.

En relación con la influencia del tiempo de latencia entre la extirpación de ambos melanomas y el desarrollo de regresión en el último melanoma extirpado, en los casos en que ambos melanomas mostraron regresión el tiempo de latencia medio fue de  $51,75 \pm 34,56$  meses. Cuando solo se apreció regresión en el segundo melanoma la latencia media fue de  $53,75 \pm 46,48$  meses, y cuando ninguno de los melanomas mostró regresión de  $61,18 \pm 40,77$  meses.

En cuanto a la evolución un 20% de las mujeres y ningún varón desarrollaron metástasis por melanoma. En estas 2 pacientes no se constató la presencia de regresión en ninguno de sus melanomas primarios. Por otro lado, una de las mujeres que desarrolló metástasis tuvo 2 melanomas con unos índices de Breslow de 1,19 y 1,33 mm respectivamente. Una tercera paciente falleció por progresión de un carcinoma mamario, sin que tampoco se apreciara regresión en sus melanomas.

### Análisis estadístico

La presencia de regresión en los últimos melanomas extirpados fue significativamente superior a la observada en los primeros (42,10% frente a un 21,05% respectivamente;  $p = 0,018$ ).

Al analizar las asociaciones entre el resto de variables estudiadas (sexo, localización, tipo histológico, edad, índice de Breslow y latencia) y la presencia de regresión, tanto en el primer como en el segundo melanoma, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas.

### Discusión

La incidencia de melanomas múltiples en esta serie ha sido de un 2,6% (IC 95%: 1,4-3,8%), cifra que concuerda con la de otros estudios, que la estiman entre un 1-4% de todos los pacientes con melanoma<sup>5</sup>.

Muy pocos estudios han intentado evaluar si la inmunidad antitumoral frente a antígenos asociados a melanomas está aumentada en los sucesivos melanomas de pacientes con varios melanomas primarios. Los resultados obtenidos hasta la fecha parecen contradictorios<sup>5-7</sup> (tabla 2).

Se ha especulado con que el reconocimiento de antígenos de diferenciación melanocitaria por parte del sistema inmune podría provocar un incremento de la destrucción tumoral en los sucesivos melanomas, siempre y cuando compartan los mismos antígenos inductores de la respuesta inmune, que se manifestaría como regresión histológica en el último tumor primario<sup>6</sup>.

Existen diferentes tipos de antígenos que se expresan en los melanomas y que pueden ser reconocidos por linfocitos T citotóxicos<sup>11-13</sup>. El grupo de antígenos que se detecta con

**Tabla 1** Resumen de los principales parámetros clínicos e histológicos en los pacientes con melanomas sucesivos analizados en esta serie

Paciente	Sexo	Primer melanoma primario						Segundo melanoma primario				
		Edad	Localización	MM	Breslow (mm)	Regresión	Latencia (meses)	Localización	MM	Breslow (mm)	Regresión	Evolución
1	Mujer	42	Hombro	MES	0,3	< 50%	60	Pierna	MES	0	< 50%	Sin incidencias
2	Hombre	83	Nariz	MES	0,4	No	15	Brazo	MES	0	< 50%	Sin incidencias
3	Mujer	78	Pierna	MES	0,82	< 50%	63	Pierna	MES	1,05	< 50%	Sin incidencias
4	Mujer	30	Pierna	MES	0,22	No	116	Pierna	MES	0,22	No	Exitus (cáncer mama)
5	Hombre	43	Espalda	MN	3,0	< 50%	82	Tórax	MES	0,59	< 50%	Sin incidencias
6	Hombre	63	Tórax	MES	0,25	< 50%	2	Cabeza	LMM	0,21	< 50%	Sin incidencias
7	Hombre	69	Espalda	MN	3,3	No	81	Tórax	MN	1,3	No	Sin incidencias
8	Mujer	72	Cara	MES	0	No	98	Cara	LMM	0	No	Sin incidencias
9	Mujer	76	Mejilla	LMM	0,63	No	60	Pierna	MN	3,3	No	Exitus (metástasis MM)
10	Mujer	56	Espalda	MES	1,19	No	28	Tórax	MN	1,33	No	Metástasis MM
11	Hombre	51	Pie	MLA	0,24	No	32	Pie	MES	0	No	Sin incidencias
12	Hombre	61	Frente	MES	0	No	6	Antebrazo	LMM	0	No	Sin incidencias
13	Hombre	68	Mandíbula	LMM	0	No	25	Frente	LMM	1,03	< 50%	Sin incidencias
14	Hombre	70	Frente	LMM	0,39	No	118	Hombro	LMM	0	< 50%	Sin incidencias
15	Mujer	63	Cuello	LMM	0	No	46	Cara	LMM	0	No	Sin incidencias
16	Mujer	86	Mejilla	LMM	0,15	No	57	Espalda	MES	0	< 50%	Sin incidencias
17	Mujer	47	Pierna	MN	1,5	No	132	Brazo	LMM	0,63	No	Sin incidencias
18	Mujer	7	Brazo	MN	3	No	40	Talón	MES	0	No	Sin incidencias
19	Hombre	69	Espalda	MES	3,3	No	24	Espalda	MES	0,32	No	Sin incidencias

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

**Tabla 2** Porcentajes de primeros y sucesivos melanomas primarios con regresión en las series de casos descritas en la literatura

	n	Primer melanoma	Segundo melanoma	p
Saleh et al.	23	0%	33%	0,001
Zoller et al	18	38,8%	44,4%	NS
Martín et al. <sup>a</sup>	19	21%	42,1%	0,018

n: número total de pacientes; NS: no significativo; p: significación estadística.

<sup>a</sup> Estudio actual.

más frecuencia en pacientes con melanoma, y que también es el más inmunogénico, está constituido por los denominados antígenos de diferenciación melanocitaria. A esta categoría pertenecen los antígenos melanosómicos MART-1/Melan-A (el más frecuente), gp100 y tirosinasa<sup>14</sup>. Los genes que codifican estos antígenos no se expresan solo en los melanomas, sino que también están presentes en melanocitos normales<sup>8,15</sup>. De hecho, en pacientes con melanoma pueden aislarse linfocitos T citotóxicos específicos contra este tipo de antígenos tanto en sangre periférica como en ganglios linfáticos y tejido tumoral. Del mismo modo, en pacientes que han experimentado la regresión completa de múltiples nevus melanocíticos tras haber desarrollado un melanoma también se ha demostrado la presencia de linfocitos citotóxicos frente a gp100 y MART-1, tanto en sangre periférica como en los nevus en regresión, lo que sugeriría una ruptura de la tolerancia inmunológica contra estos antígenos propios<sup>8</sup>.

Saleh et al.<sup>6</sup> estudiaron la regresión en 23 individuos con múltiples melanomas primarios y en un grupo control de pacientes con un único melanoma.

No encontraron diferencias entre los porcentajes de regresión histológica en los primeros melanomas del grupo de pacientes con melanomas múltiples, y en los del grupo control con un único melanoma. Por otro lado, de forma remarcable, en el grupo con varios melanomas sí se apreció un incremento significativo en la regresión en los últimos melanomas extirpados, al compararlos con los más antiguos y también con los únicos melanomas del grupo control.

Estos mismos autores hallaron una expresión significativamente reducida de MART-1 en el último melanoma primario del grupo de pacientes con varios melanomas y en otro grupo de melanomas metastásicos de pacientes cuyo tumor primario había regresado por completo. También objetivaron una correlación entre la presencia de linfocitos citotóxicos específicos frente a MART-1 en sangre periférica y la pérdida del antígeno tumoral MART-1. Así pues, se atribuyó un efecto de inmunización a la presencia de regresión en melanomas múltiples primarios no simultáneos.

Zoller et al.<sup>5</sup> también estudiaron la regresión en 18 pacientes con 2 melanomas primarios, cuyas exéresis se realizaron con un intervalo de tiempo de al menos un mes. En contraposición al estudio anterior, aunque encontraron regresión en un 38,8% de los primeros melanomas y en un 44,4% de los sucesivos, estas diferencias no resultaron

estadísticamente significativas, lo que impedía apoyar la hipótesis de un efecto inmunizante por el primer melanoma primario.

Orlow et al.<sup>7</sup> demostraron mediante un estudio molecular que no existía un origen clonal en sus casos de melanomas primarios múltiples pertenecientes a los mismos pacientes. Por otro lado, un 52,68% de nuestros pacientes también desarrollaron diferentes tipos histológicos de melanomas. Estos hallazgos sugieren que, además de los antígenos asociados a tumores comunes en la mayoría de melanomas y también en los nevus melanocíticos, como el MART-1<sup>8</sup>, otros antígenos asociados a tumores son únicos para cada tipo de melanoma primario y podrían no contribuir a un efecto inmunizante.

En todos nuestros casos la regresión es inferior al 50%, lo que implica que aunque se desencadena una respuesta inmune esta no es eficaz a la hora de destruir el tumor por completo. Dado que el melanoma es uno de los cánceres con un mayor número de mutaciones somáticas, y que la regresión parcial es relativamente frecuente, a diferencia de lo que sucede con la regresión completa, es posible que los antígenos más comunes sean los que tienen más capacidad de inducir una respuesta inmune, y que también se generen clones de células con antígenos propios de cada melanoma concreto, que no activarían la respuesta inmune, o que desarrollarían mecanismos de evasión frente a la presión a la que son sometidas por el sistema inmune. Así pues, cabe la posibilidad de que en algunos casos la regresión en el segundo melanoma pueda ser independiente de lo que haya sucedido en el primer melanoma.

En nuestros casos el porcentaje de melanomas con regresión extirpados en último lugar es el doble que la que se aprecia en los primeros, y estas diferencias han sido estadísticamente significativas.

Se ha especulado con que la regresión se desarrollaría fundamentalmente en las fases iniciales de la génesis del melanoma, señal de que se produciría una activación precoz de la respuesta inmune, ya que se ha demostrado que es mucho más frecuente en la fase de crecimiento radial y en melanomas delgados<sup>2</sup>. La media del índice de Breslow en los segundos melanomas fue de  $0,52 \pm 0,82$  (rango 0-3,3), considerablemente inferior a la de los primeros. La justificación de esta diferencia sería que dado que se trata de pacientes en seguimiento estrecho por haber presentado un melanoma previo, las extirpaciones de los segundos melanomas se realizarían de forma muy precoz, como refleja el hecho de que la mayoría de casos son melanomas *in situ* (47,36% respecto a un 21,05% en los primeros melanomas).

En función del estudio estadístico, el tiempo de latencia entre las extirpaciones de los melanomas no justificaría las diferencias halladas en nuestros casos.

Existe controversia en la literatura sobre el significado biológico de la regresión en el melanoma. La tendencia que sugieren los estudios más recientes es a considerarla un mecanismo con finalidad protectora<sup>2,16</sup>, que representaría un intento de destrucción de masa tumoral por parte del organismo.

La regresión en el melanoma se inicia con un infiltrado inflamatorio acompañante, y su presencia es indicativa de que se ha producido una respuesta inmunológica frente

al tumor por parte del huésped. Por otro lado, la presencia de infiltrados linfocitarios intratumorales densos en la fase de crecimiento vertical de melanomas primarios se ha relacionado de forma consistente con una reducción de la incidencia de enfermedad metastásica y una mayor supervivencia<sup>17</sup>. Uno de los avances más notorios en el tratamiento del melanoma se fundamenta en el desarrollo de terapias que potencian la respuesta inmune frente al mismo, como el anticuerpo monoclonal ipilimumab, que bloquea el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4), o el anticuerpo humano que actúa contra la proteína de muerte programada 1 (PD1). Tanto el CTLA-4 como la unión de la proteína PD-1 a su ligando PD-L1 limitan la potencia inmunitaria frente al melanoma<sup>18</sup>.

Quizás, aquellos pacientes en los que se desarrolla de forma espontánea una respuesta inmune se beneficien de forma más marcada del empleo de estos anticuerpos inmunomoduladores.

En cuanto al pronóstico en nuestros casos, un 10,52% de pacientes desarrolló metástasis, pero no se objetivó regresión en ninguno de los melanomas pertenecientes a esos pacientes. Por el contrario, ninguno de los pacientes cuyos melanomas presentaron regresión desarrolló metástasis.

## Conclusión

Los resultados de esta serie sugieren un aumento en la incidencia de regresión en los melanomas sucesivos respecto a los primeros, lo que reflejaría un probable efecto de inmunización inducido por determinados melanomas.

El hecho de que las metástasis se hayan producido exclusivamente en pacientes sin regresión en sus melanomas apoyaría la idea de que la regresión constituiría un mecanismo con finalidad protectora para el organismo.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. High WA, Steward D, Wilbers CH, Cockerell CJ, Hoang MP, Fitzpatrick JE. Completely regressed primary cutaneous malignant melanoma with nodal and/or visceral metastases: A report of 5 cases and assessment of the literature and diagnostic criteria. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:89–100.
2. Requena C, Botella-Estrada R, Traves V, Nagore E, Almenar S, Guillén C. Regresión en el melanoma: problemas en su definición e implicación pronóstica. *Actas Dermosifilogr.* 2009;100:759–66.
3. Caballos P, Barnhill R. Spontaneous regression of cutaneous tumors. *Adv Dermatol.* 1993;8:229–61.
4. Martín JM, Rubio M, Bella R, Jordá E, Monteagudo C. Regresión completa de nevos melanocíticos: correlación clínica, dermatoscópica e histológica de una serie de 13 casos. *Actas Dermosifilogr.* 2012;103:401–10.
5. Zoller L, Mayer E, Ben Itzhak OB, Bergman R. A lack of significantly increased incidence of regression in second primary melanomas does not support an «immunization effect». *J Cutan Pathol.* 2010;37:1140–4.
6. Saleh FH, Crotty KA, Hersey P, Menzies SW. Primary melanoma tumor regression associated with an immune response to the tumor-associated antigen melan-A/MART-1. *Int J Cancer.* 2001;94:551–7.
7. Orlow I, Tommasi DV, Bloom B, Ostrovskaya I, Cotignola J, Mujumdar U. Evaluation of the clonal origin of multiple primary melanomas using molecular profiling. *J Invest Dermatol.* 2009;129:1972–82.
8. Speeckaert R, van Geel N, Luiten RM, van Gele M, Speeckaert M, Lambert J, et al. Melanocyte-specific immune response in a patient with multiple regressing nevi and a history of melanoma. *Anticancer Res.* 2011;31:3697–703.
9. Nagore E, Monteagudo C, Pinazo MI, Botella-Estrada R, Oliver V, Bañuls J, et al. Propuesta de protocolo para el informe histológico del tumor primario de los pacientes con un melanoma cutáneo del grupo de trabajo para el melanoma cutáneo de la Comunidad Valenciana. *Actas Dermosifilogr.* 2007;98:459–65.
10. Kang S, Barnhill RL, Mihm Jr MC, Sober AJ. Histologic regression in malignant melanoma: An interobserver concordance study. *J Cutan Pathol.* 1993;20:126–9.
11. Ribero S, Osella-Abate S, Sanlorenzo M, Savoia P, Atrua C, Cavaliere G. Favourable prognostic role of regression of primary melanoma in stage I-II AJCC patients. *Br J Dermatol.* 2013;169:1240–5.
12. Boon T, Old LJ. Cancer tumor antigens. *Curr Opin Immunol.* 1997;9:681–3.
13. Kawakami Y, Rosenberg SA. Human tumor antigens recognized by T-cells. *Immunol Res.* 1997;16:313–39.
14. Van den Eynde BJ, van der Bruggen P. T cell defined tumor antigens. *Curr Opin Immunol.* 1997;9:684–93.
15. Gattoni-Celli S, Cole DJ. Melanoma-associated tumor antigens and their clinical relevance to immunotherapy. *Semin Oncol.* 1996;23:754–8.
16. Anichini A, Maccalli C, Mortarini R, Salvi S, Mazzocchi A, Squarcina P, et al. Melanoma cells and normal melanocytes share antigens recognized by HLA-A2-restricted cytotoxic T cells clones from melanoma patients. *J Exp Med.* 1993;177:989–98.
17. Clemente CG, Mihm MC, Bufalino R, Zurrida S, Collini P, Cascinelli N. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer.* 1996;77:1303–10.
18. Simeone E, Ascierto PA. Immunomodulating antibodies in the treatment of metastatic melanoma: The experience with anti-CTLA-4, anti-CD137, and anti-PD1. *Immunotoxol.* 2012;9:241–7.