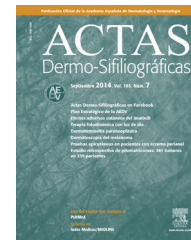




ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ORIGINAL

Características clínico patológicas del melanoma en residentes europeos de la Costa del Sol occidental



I. Fernández Canedo^{a,*}, F. Rivas Ruiz^b, N. Blázquez Sánchez^a,
R. Fúnez Liébana^c y M. de Troya Martín^a

^a Servicio de Dermatología, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

^b Unidad de Investigación, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

Recibido el 10 de mayo de 2014; aceptado el 1 de octubre de 2014

Disponible en Internet el 11 de diciembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Melanoma;
Exposición solar
recreativa;
Sur de España;
Centro y norte
europeos

Resumen

Objetivo: Estudiar las diferencias clínico-patológicas del melanoma entre grupos de población española y centro-norte europea en el área sanitaria pública de la Costa del Sol occidental.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, transversal, que incluyó todos los casos de melanoma cutáneo primario confirmados histológicamente durante el periodo 2005-2011 en el área sanitaria del Hospital Costa del Sol. Se analizaron las características clínicas y patológicas. Se realizó un análisis descriptivo y un análisis univariado tomando como variable de comparación de subgrupos el país de nacimiento (España vs norte y centro de Europa).

Resultados: En comparación con los españoles, los pacientes centro-norte europeos presentaron una edad al diagnóstico 10 años superior (66,2 vs 56,2; $p < 0,001$) una mayor frecuencia de fototipos bajos (I o II 90,3% vs. 67,1%; $p < 0,001$), fotoexposición recreativa (93,7% vs. 66,2%; $p < 0,001$), antecedentes familiares de melanoma (9,5 vs 2,3; $p = 0,01$), melanomas múltiples (17,6% vs. 4,4%; $p = 0,001$) y una mayor asociación con carcinomas cutáneos (47,2% vs 15,7%; $p < 0,001$). Además, destacó un mayor número de melanomas del tronco (46,3% vs 38,7%) y melanomas *in situ* (54,7% vs 41,8%; $p = 0,03$).

Conclusión: Las diferencias fenotípicas y en los estilos de vida entre la población española y la centro-norte europea parecen determinar patrones diferentes de presentación del melanoma. Conocer estas diferencias permitirá orientar más adecuadamente las estrategias de prevención, así como el seguimiento de los pacientes con melanoma en poblaciones multi-culturales como la de la Costa del Sol.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: inesbier@gmail.com (I. Fernández Canedo).

KEYWORDS

Melanoma;
Recreational sun
exposure;
Southern Spain;
Central and Northern
Europe

Clinical and Pathological Features of Melanoma in Europeans Living on the Western Costa del Sol in Southern Spain

Abstract

Objective: To compare clinical and pathological features of melanoma in Spanish patients with those of patients from Central or Northern Europe living in the health district of Costa del Sol Occidental in southern Spain.

Methods: We conducted a descriptive cross-sectional study of all cases of primary cutaneous melanoma histologically confirmed between 2005 and 2011 in the health care district covered by Hospital Costa del Sol in Marbella. We analyzed clinical and pathological features and performed a descriptive analysis of the 2 populations, in addition to univariate analysis with place of birth (Spain vs Central or Northern Europe) as the independent variable.

Results: Compared with Spaniards, patients from Central or Northern Europe were 10 years older at the time of melanoma diagnosis (66.2 vs 56.2 years, $P < .001$), had lighter skin (types I or II) (90.3% vs 67.1%, $P < .001$), and greater recreational sun exposure (93.7% vs 66.2%, $P < .001$). In addition, multiple melanomas (17.6% vs 4.4%, $P = .001$), nonmelanoma skin cancer (47.2% vs 15.7%, $P < .001$), and a family history of melanoma (9.5% vs 2.3%, $P = .01$) were more common in these patients. Central and Northern Europeans also had a higher overall frequency of melanoma on the trunk (46.3% vs 38.7%) and melanoma in situ (54.7% vs 41.8%, $P = .03$).

Conclusion: Differences in melanoma presentation between Spanish patients and patients from Central or Northern Europe appear to be linked to phenotypic and lifestyle factors. A better understanding of these differences will help to tailor melanoma prevention and follow-up programs for multicultural populations, such as those on Spain's Costa del Sol.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

La incidencia de melanoma crece a un ritmo anual de un 3% a un 7% entre la población caucasiana¹, lo que se atribuye a la confluencia de diversos factores como el envejecimiento de la población, la reducción de la capa de ozono y los cambios en los hábitos de vida como consecuencia del culto por el bronceado. Tal es así que la exposición solar se considera uno de los mayores factores de riesgo ambiental modificable para melanoma.

Al sur de España se encuentra la Costa del Sol malagueña, que cuenta con más de 300 días de sol al año y es un referente de turismo residencial y de ocio. Al menos un 31,8% de su población son residentes extranjeros que proceden de países europeos menos soleados (148.320 personas de las cuales 25.664 son mayores de 65 años. Censo de 2010). Nuestra climatología mediterránea cubre las necesidades de esta población extranjera con un fenotipo, un genotipo y unas costumbres de exposición solar muy diferentes a las nuestras, que acude a nuestro país en busca de golf, sol y playa.

La incidencia de melanoma en la provincia de Málaga se encuentra subestimada debido a la ausencia de registros. Se desconoce, asimismo, en qué modo el melanoma afecta a los extranjeros que residen en zonas turísticas como la Costa del Sol. La confluencia de fototipos bajos, conductas de exposición solar de riesgo, sol y una alta incidencia de melanoma convierten a nuestra área sanitaria en el enclave ideal para llevar a cabo estudios epidemiológicos comparativos entre poblaciones.

El objetivo de nuestro trabajo es analizar la casuística de melanoma del Hospital Costa del Sol (hospital de

referencia de la Costa del Sol occidental que acoge una población censada de 465.217 habitantes comprendida entre los municipios de Fuengirola y Manilva. Censo de 2010) y estudiar las diferencias clínico patológicas entre grupos de población española y centro-norte europea.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, que incluyó a todos aquellos pacientes con melanoma cutáneo primario confirmado histológicamente durante el periodo 2005-2011 en población española (ES) y centro-norte europea (EU). Los datos fueron extraídos del registro de cáncer de piel de anatomía patológica y de los formularios de la historia clínica electrónica. La nacionalidad de los pacientes fue extraída de los datos administrativos contenidos en la historia clínica del paciente. Todos los datos recogidos en este proyecto fueron registrados de forma anónima, siguiendo estrictamente las leyes y normas de protección de datos en vigor (Ley orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal, y la Ley 41/2002 de 14 de noviembre de autonomía del paciente).

Se analizaron variables epidemiológicas (país de origen, edad, sexo, fototipo, hábitos de exposición solar) y clinicopatológicas (localización, tipo anatomoclínico, espesor tumoral, antecedentes familiares de melanoma, presencia de melanomas múltiples y cáncer de piel no melanoma confirmado con histología) (tabla 1).

Para el análisis estadístico se realizó un análisis descriptivo con medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas, y distribución de frecuencias

Tabla 1 Descripción de los pacientes y sus tumores

Edad	58,3 (DE: 16,6) N (%)
Sexo	
Hombre	154 (50,8)
Mujer	149 (49,2)
País de origen	
España	229 (75,6)
Norte y centro de Europa	74 (24,4)
Fototipo	
I	42 (14,7)
II	166 (58,2)
III	74 (26,0)
IV	3 (1,1)
Exposición solar	
Recreacional	188 (73,6)
Profesional	70 (26,4)
Localización	
Tronco	122 (41,5)
Cabeza y cuello	76 (25,9)
Extremidades inferiores	51 (17,4)
Extremidades superiores	35 (11,9)
Espesor tumoral	
In situ	165 (42,6)
< 1 mm	92 (23,8)
Tipo anatomoclínico	
Melanoma de extensión superficial	177 (55,1)
Melanoma nodular	25 (9)
Lentigo maligno melanoma	67 (20,5)
Otros	50 (15,4)

para las cualitativas. En el análisis univariado se tomó como variable de comparación de subgrupos el país de origen (España vs norte y centro de Europa), y se utilizó el test de la «t» de Student para variables cuantitativas, y el test de la Chi-cuadrado con corrección por continuidad, o test de Fisher en su caso para las variables cualitativas. Se estableció en $p < 0,05$ el límite de significación estadística. Los cálculos se realizaron con el programa SPSS versión 15 (SPSS, Chicago, IL, EE. UU) (tabla 2).

Resultados

La muestra obtenida fue de 340 pacientes (387 melanomas), de los cuales 229 eran españoles y 74 procedentes del centro y norte de Europa (48,6% del Reino Unido). Poco más de la mitad eran varones (50,8%). La edad media fue de 58,3 años (DE 16,6). Predominaban los fototipos I-II (72,3%) y los hábitos de exposición solar recreacional (73,6%). El tronco fue la localización más frecuente y el melanoma de extensión superficial el tipo anatomoclínico predominante (55,1%).

En el análisis univariado los centro-norte europeos presentaron una edad al diagnóstico 10 años superior a los españoles (66,2 vs 56,2; $p < 0,001$). No hubo diferencias entre sexos en ambos grupos (H/M=1). Predominaban los fototipos I-II en los centro-norte europeos (90,3% vs 67,1%

$p < 0,001$) así como la exposición solar recreacional (93,7% vs 66,2% $p < 0,001$). En ambos grupos la localización más frecuente fue el tronco, seguido de la cabeza y el cuello. En el análisis por sexos, en las mujeres centro-norte europeas la localización más frecuente fue la cabeza y el cuello seguida del tronco, mientras que en las españolas fue el tronco seguido de las extremidades inferiores. No hubo diferencias en la localización por nacionalidad en el sexo masculino. Atendiendo a la edad y a la localización de los tumores los pacientes EU eran mayores a los ES en todas las localizaciones: cabeza y cuello (ES 67,9 vs EU 73,5; $p = 0,063$), tronco (ES 51,7 vs EU 64,0; $p < 0,01$), extremidades inferiores (ES 51,9 vs EU 62,9; $p = 0,037$), y extremidades superiores (ES 53,6 vs EU 65,8 $p = 0,01$).

El tipo anatomoclínico más frecuente en ambos grupos fue el melanoma de extensión superficial (MES), seguido por el lentigo maligno (LM). Atendiendo a la localización el MES se localizaba fundamentalmente en el tronco y el LM en la cabeza y el cuello. En relación con el espesor tumoral los centro norte europeos presentaron más formas *in situ* (54,7% vs 48,1% $p = 0,03$). En relación con los antecedentes familiares de melanoma los EU presentaron mayor predisposición familiar al desarrollo de melanoma respecto de los ES (9,5 vs 2,3; $p = 0,01$). Respecto a la presencia de segundos melanomas los centro-norte europeos presentaron una incidencia 4 veces superior a los españoles (17,6% vs 4,4%; $p = 0,001$). Lo mismo sucedió con el cáncer de piel no melanoma (CCNM), donde los centro-norte europeos presentaron una incidencia 3 veces superior a los españoles (47,2% vs 15,7%; $p < 0,001$). Analizando el tipo de CCNM este fue mayoritariamente el carcinoma basocelular.

Discusión

Este es el primer estudio epidemiológico de melanoma llevado a cabo en España en una población multicultural que revela diferencias significativas de presentación entre población española y centro-norte europea.

El promedio de casos incidentes de melanoma al año registrados durante el periodo 2005 a 2011 en el ámbito hospitalario del Hospital Costa del Sol fue de 55 casos al año, de los que el 25% correspondían a pacientes de origen centro y norte-europeo, mayoritariamente del Reino Unido. Aunque encontramos una incidencia hospitalaria elevada (11,8 casos/100.000 hab/año) no es posible compararla con las tasas de incidencia a nivel nacional donde las cifras más elevadas se recogen en mujeres en Gerona (8,24/100.000 hab/año)² o con las tasas de Reino Unido, donde las cifras ascienden a 13,2/100.000 hab/año, ya que estas se realizan sobre registros poblacionales³.

En comparación con los españoles, los centro y norte-europeos presentaron una edad al diagnóstico más avanzada, un fototipo bajo (I-II) y un hábito de exposición solar recreacional. Estos rasgos reproducen los factores de riesgo asociados a melanoma^{4,5} y describen al prototipo de paciente extranjero que, una vez retirado, acude a nuestro país dedicando gran parte de su tiempo a realizar actividades deportivas y de ocio al aire libre. Desconocemos la incidencia de melanoma en personas más jóvenes que viajan a nuestro país durante el periodo vacacional en busca del sol y que no son atendidos en nuestro sistema sanitario. En

Tabla 2 Comparación entre españoles y norte-centro europeos

VARIABLES	España N (%)	Norte y centro de Europa N (%)	Significación p
<i>Edad</i>	56,2 (16,9)	66,2 (14,1)	< 0,001
<i>Sexo</i>			
Hombre	115 (50,2)	39 (52,7)	< 0,71
Mujer	114 (49,8)	35 (47,3)	
<i>Fototipo</i>			
I-II	143 (67,1)	65 (90,3)	< 0,001
III-IV	70 (32,9)	7 (9,7)	
<i>Exposición solar</i>			
Recreacional	129 (66,2)	59 (93,7)	< 0,01
Profesional	66 (33,8)	4 (6,3)	
<i>Localización</i>			
Tronco	92 (38,7)	50 (46,3)	< 0,08
Cabeza y cuello	57 (23,9)	33 (30,6)	
Extremidades inferiores	47 (19,7)	11 (10,2)	
Extremidades superiores	30 (12,6)	13 (12)	
<i>Tipo anatomoclínico</i>			
Melanoma de extensión superficial	117 (53,9)	60 (58,8)	0,083
Melanoma nodular	18 (8,3)	7 (6,9)	
Lentigo maligno melanoma	44 (20,3)	23 (22,5)	
<i>Espesor tumoral</i>			
In situ	97 (41,8)	58 (54,7)	0,034
<i>Antecedentes familiares de melanoma</i>			
Sí	5 (2,3)	7 (9,5)	0,01
<i>Melanomas múltiples</i>			
Sí	10 (4,4)	13 (17,6)	< 0,01
<i>Otro tipo de CCNM</i>			
Sí	35 (15,7)	34 (47,2)	= 0,001
No	188 (84,3)	38 (52,8)	
<i>Tipo de CCNM</i>			
Carcinoma basocelular	30 (13,5)	29 (40,3)	< 0,001
Carcinoma espinocelular	5 (2,2)	3 (4,2)	

algunos países como Noruega el incremento de estos viajes vacacionales a destinos de sol, con latitudes más bajas, han tenido un efecto detectable en la incidencia de melanoma⁶.

A diferencia de otros estudios epidemiológicos^{2,3} no hubo diferencias entre sexos en ambos grupos. Esta nueva tendencia viene constatándose en países donde la incidencia de melanoma es elevada, como EE. UU., Australia, Nueva Zelanda, Noruega, Finlandia e Italia, entre otros³. Se ha postulado que esta tasa varón/mujer está relacionada con la incidencia, de forma que en aquellos países donde la incidencia es alta y las radiaciones intensas la tasa será idéntica para ambos sexos⁷.

En relación con la localización, la mayoría de las series nacionales encuentran que la localización más frecuente es el tronco, seguido de las extremidades inferiores^{8,9}. En nuestra serie el tronco fue la localización más frecuente en ambos grupos, seguido de la cabeza y el cuello. Nagore et al.¹⁰ encuentran esta misma distribución en población española, y también Lipsker et al.¹¹ en población francesa.

Estos últimos proponen la existencia de 3 tipos de melanoma en función de la localización: un tipo de melanoma de crecimiento lento, que tiende a localizarse en áreas expuestas de forma intermitente (tronco), cuya incidencia está incrementándose de forma casi epidémica y que se relaciona con los cambios en los hábitos de vida, un segundo tipo de melanoma de crecimiento muy lento, que tiende a localizarse en áreas expuestas de forma crónica (cabeza y cuello), cuya incidencia también está aumentando y que se relaciona con el envejecimiento de la población tal y como se refleja en nuestra serie, y un tercer tipo de melanoma de crecimiento muy rápido y curso agresivo cuya incidencia se mantiene estable en el tiempo. En las mujeres españolas el tronco fue la localización más frecuente, por encima de las extremidades inferiores que clásicamente venían ocupando la primera posición^{1,2}. Al igual que en otros países esta nueva situación responde a los cambios en los hábitos de exposición solar y al uso de prendas que dejan el tronco al descubierto¹².

Respecto al tipo anatomoclínico, el melanoma de extensión superficial fue el patrón predominante en ambos grupos. Este patrón se ha descrito como el más frecuente en distintos trabajos nacionales^{2,8,9}. Respecto al espesor tumoral en los centro-norte europeos predominaron las formas *in situ*. No podemos comparar este hallazgo con otras series, ya que algunos registros de cáncer de piel excluyen las formas *in situ*¹³. Este mayor porcentaje de formas *in situ* puede explicarse por las campañas de prevención y diagnóstico precoz de una población considerada de riesgo, y quizás responda a un patrón de exposición solar aguda en una edad avanzada, en las que no transcurre tiempo suficiente para desarrollar formas invasivas. Es posible que otros factores, como el seguimiento protocolizado de pacientes en la Unidad de Melanoma del Hospital Costa del Sol, el uso sistemático de la dermatoscopia¹⁴, y el empleo de registros de historia clínica electrónica específicos, influyan no solo en un diagnóstico precoz, sino también en un mayor registro de los mismos.

Aproximadamente el 5% de todos los melanomas cutáneos invasivos ocurren en un ambiente familiar con 2 o más familiares cercanos afectados. Esto indica que en una pequeña minoría de pacientes con melanoma los genes de baja prevalencia/alta penetrancia están involucrados. Además, el fenotipo típico del paciente con melanoma con la piel caucásica blanca, el cabello rojo o rubio y los ojos azules indica que los genes de alta prevalencia/baja penetrancia, tales como el MC1R, pueden interactuar con los factores ambientales, particularmente con la exposición al sol¹⁵ como probablemente ocurre en la población extranjera de nuestra serie.

Es llamativo el alto porcentaje de melanomas múltiples y CCNM en los pacientes extranjeros de nuestra serie, que supera las cifras recogidas en trabajos nacionales^{8,16} e internacionales¹⁷⁻¹⁹ y que sin duda responde a la interacción de factores endógenos (fenotipo, condicionantes genéticos) y exógenos (índice de radiación UV, quemaduras solares) así como conductuales (hábitos de exposición solar recreativa) que concurren en nuestro ámbito. Aunque es obvio que el daño solar acumulado y la menor respuesta inmune de las personas mayores pueden justificar el aumento de la incidencia de segundos melanomas y CCNM, también es cierto que estas personas mayores suelen dar menos importancia a los cambios en la piel y se autoexaminan menos a menudo que las personas más jóvenes²⁰. Quizás esta alta incidencia de melanomas múltiples y CCNM también sea debida a los programas de seguimiento sistematizado de estos pacientes que permite el diagnóstico precoz de tumores localizados en áreas menos fotoexpuestas y que de otra forma pasarían desapercibidos. El CCNM hallado con más frecuencia fue el carcinoma basocelular, lo cual parece lógico si tenemos en cuenta que su desarrollo está condicionado por exposiciones solares intensas e intermitentes²¹ acompañadas de quemadura solar al igual que en el melanoma.

Un estudio comparativo reciente sobre CCNM en nuestra área sanitaria en población española frente a población centro-norte europea reveló que los centro-norte europeos presentaban más carcinomas múltiples (22,5% vs 13,4%), con predominio de tipos histológicos menos agresivos (CB superficial y CE *in situ*: 48,3% vs. 34,7%) en comparación con los españoles²².

Son limitaciones de este trabajo la variabilidad en el seguimiento de los pacientes y el desconocimiento del tiempo de estancia media de los pacientes extranjeros en nuestro país. También lo es la categorización de los hábitos de exposición solar en 2 únicos ítems (laboral/recreacional), ya que así se recogía en la historia clínica electrónica. Por otra parte, nuestro estudio solo incluyó pacientes atendidos en el ámbito sanitario público, sin que se incluyera información procedente de la práctica privada.

En conclusión, las diferencias fenotípicas y en los estilos de vida entre la población española y la centro-norte europea parecen determinar patrones diferentes de presentación del melanoma. Conocer estas diferencias permitirá orientar más adecuadamente las estrategias de prevención, así como el seguimiento de los pacientes con melanoma en poblaciones multiculturales como la de la Costa del Sol.

Los futuros estudios debieran ir encaminados a evaluar los factores de riesgo individuales y medioambientales asociados al desarrollo de melanoma en poblaciones multiculturales como la aquí descrita.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

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.

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

Bibliografía

1. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol.* 2009;27:3-9.
2. Sáenz S, Conejo-Mir J, Cayuela A. Epidemiología del melanoma en España. *Actas Dermosifiliogr.* 2005;96:411-8.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010;15:2893-917.
4. IARC, monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Solar and ultraviolet radiation. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 1992;55:1-36.
5. Walter SD, King WD, Marret LD. Association of cutaneous malignant melanoma with intermittent exposure to ultraviolet radiation: Results of a case-control study in Ontario, Canada. *Int J Epidemiol.* 1999;28:418-27.
6. Bentham G, Aase A. Incidence of malignant melanoma of the skin in Norway, 1955-1989: Associations with solar ultraviolet radiation, income and holidays abroad. *Int J Epidemiol.* 1996;25:1132-8.
7. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol.* 2002;146 Suppl 61:1-6.

8. Fagundo E, Rodríguez García C, Rodríguez C, González S, Sánchez R, Jiménez A. Estudio de las características fenotípicas y exposición a radiación ultravioleta en pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:599–604.
9. Arranz Sánchez DM, Pizarro A, Valencia Delfa JL, Villeta López M, González Beato MJ, Mayor Arenal M, et al. Características clínico patológicas de los melanomas cutáneos diagnosticados en un hospital terciario mediterráneo entre 1990-2004: comparación entre sexos, por grupos de edad y evolución a lo largo del tiempo. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:476–85.
10. 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.
11. Lipsker D, Engel F, Cribier B, Velten M, Hedelin T. Trends in melanoma epidemiology suggest three different types of melanoma. *Br J Dermatol.* 2007;157:338–43.
12. Bradford PT, Anderson WF, Purdue MP, Goldstein AM, Tucker MA. Rising melanoma incidence rates of the trunk among younger women in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19:2401–6.
13. Holterhues C, Vries E, Louwman MW, Koljenovic S, Nijsten T. Incidence and trends of cutaneous malignancies in the Netherlands, 1989-2005. *J Invest Dermatol.* 2010;130:1807–12.
14. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol.* 2002;3:159–65.
15. Mackie RM, Hauschild A, Eggermont AMM. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol.* 2009;20 Suppl 6:vi1–7.
16. Ferreres JR, Moreno A, Marcoval J. Melanoma primario múltiple. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:414–9.
17. Manganoni AM, Farisoglio C, Tucci G, Facchetti F, Calzavara Pinton PG. The importance of self examination in the earliest diagnosis of multiple primary cutaneous melanomas: A report of 47 cases. *J Eur Acad Dermatol.* 2007;21:1333–6.
18. Bhatia S, Estrad Batres LE, Mayron T, Bogue M, Chu D. Second primary tumors in patients with cutaneous malignant melanoma. *Cancer.* 1999;86:2014–20.
19. 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.
20. Austin PF, Cruse CW, Lyman G, Schroer K, Glass F, Reintgen DS. Age as a prognostic factor in the malignant melanoma population. *Ann Surg Oncol.* 1994;1:487–94.
21. Rosso S, Zanetti R, Martinez C, Tormo MJ, Schraub S, Sancho-Garnier H, et al. The multicentre south European study «Helios» II: Different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer.* 1996;73:1447–54.
22. Aguilar Bernier M, Rivas Ruiz F, de Troya Martín M, Blázquez Sánchez N. Comparative epidemiological study of non melanoma skin cancer between Spanish and north and central European residents on the Costa del Sol. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:41–7.