

ORIGINAL

Características clínicas e histológicas del melanoma primario múltiple en una serie de 31 pacientes



I. Salguero Fernández^{a,*}, L. Palma Marti^b, L. Nájera Botello^c y G. Roustán Gullón^a

^a Servicio de Dermatología, Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^b Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

Recibido el 6 de agosto de 2019; aceptado el 1 de septiembre de 2020

Disponible en Internet el 17 de septiembre de 2020

PALABRAS CLAVE

Melanoma múltiple primario;
Pronóstico;
Melanomas subsecuentes

Resumen

Introducción: Realizamos una revisión de los melanomas múltiples primarios que se han diagnosticado en nuestro servicio a lo largo de los últimos 32 años (1987-2019) con el objetivo de tener mejor caracterizada nuestra población de pacientes con melanoma y poder ofrecerles un seguimiento más estrecho mediante la elaboración de un protocolo de seguimiento personalizado.

Metodología: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de los melanomas primarios múltiples diagnosticados en un hospital de tercer nivel entre enero de 1987 y marzo de 2019. Se recogieron las características clínicas, epidemiológicas e histológicas de los melanomas primarios, así como de los subsecuentes melanomas, y se realizó un análisis descriptivo de las mismas.

Resultados: Se incluyeron 31 pacientes (15 hombres y 16 mujeres), con una media de edad de 67 años (intervalo: 36-85 años). La mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico del primer melanoma primario y el del segundo melanoma fue de 2 años (intervalo 0-4 años). La mediana del número de melanomas por paciente fue de 2 (entre 2 y 6). Del total de 31 pacientes, 25 padecieron 2 melanomas (80%), 4 de ellos 3 melanomas (13%), y 2 pacientes presentaron 5 y 6 melanomas primarios, respectivamente. Los segundos melanomas primarios o subsecuentes eran menos invasivos comparados con los primeros. La mediana de índices de Breslow fue de 1 mm en los primeros (entre 0,67 y 4 mm) y de 0,5 mm (0,32-2,42 mm) en los segundos.

Conclusiones: Los melanomas subsecuentes son más finos que los primeros melanomas diagnosticados. Se encontró un aumento de la frecuencia en los dos últimos años de melanomas múltiples primarios. Estos datos resaltan la importancia del seguimiento estrecho y a largo plazo de estos pacientes.

© 2020 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: irenebsf@hotmail.com (I. Salguero Fernández).

KEYWORDS

Multiple primary melanoma;
Prognosis;
Subsequent melanomas

Clinical and Histologic Features of Multiple Primary Melanoma in a Series of 31 Patients**Abstract**

Background: We reviewed all cases of multiple primary melanoma diagnosed at our department over a 32-year period (1987-2019) to better characterize this subgroup of patients and develop a tailored protocol to offer them closer follow-up.

Methods: Retrospective, observational, descriptive study of patients diagnosed with multiple primary melanoma at a tertiary care hospital between January 1987 and March 2019. We collected clinical, epidemiologic, and histologic characteristics of primary and subsequent melanomas and performed a descriptive analysis.

Results: Thirty-one patients (15 men and 16 women) with a median age of 67 years (range, 36-85 years) were included. Second primary melanomas were diagnosed after a median of 2 years (range, 0-4 years). The median number of melanomas per patient was 2 (range, 2-6). Twenty-three of the 31 patients, 25 had 2 primary melanomas (80%), 4 had 3 melanomas (13%), and 2 patients each had 5 and 6 primary melanomas. Subsequent melanomas were less invasive than the initial primary melanomas. Median Breslow thickness was 1 mm (range, 0.67-4 mm) for the first primary melanoma and 0.5 mm (range, 0.32-2.42 mm) for subsequent melanomas.

Conclusions: Subsequent melanomas are thinner than primary melanomas. We observed an increase in the number of cases of multiple primary melanoma diagnosed in the last 2 years of our study. Our findings highlight the importance of close, long-term follow-up of patients.

© 2020 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los pacientes con un melanoma diagnosticado tienen un riesgo mayor de desarrollar nuevos melanomas, lo que se conoce con el nombre de melanoma múltiple primario (dos o más melanomas distintos que se desarrollan en un mismo paciente)¹.

Las series retrospectivas señalan una frecuencia de melanoma múltiple primario del 0,2-8,6%^{2,3}. Slingluff et al.², en su serie de 283 pacientes, señalan que el riesgo de tener un segundo melanoma primario en un periodo de 10 años es del 5%. En la serie de DiFronzo et al., con 1.482 pacientes con melanoma, el 4% fueron diagnosticados de un segundo melanoma en los 5 años siguientes. Actualmente la tasa de incidencia más aceptada es del 3,4% a los 10 años⁴.

Según las distintas series, hasta el 70% de los melanomas subsecuentes se diagnostican en los dos primeros años tras el diagnóstico del primer melanoma⁵. Los melanomas subsecuentes se clasifican en sincrónicos, cuando se diagnostican simultáneamente o dentro de los 3 primeros meses, o metacrónicos, cuando se diagnostican después de los 3 primeros meses del diagnóstico del inicial⁵. Los sincrónicos suponen el 30% de los casos^{2,3}.

Se ha demostrado que los melanomas subsecuentes son más finos que la lesión inicial^{2-4,6}. Un estudio reciente muestra que los hombres mayores de raza blanca tienen más riesgo de padecer melanoma múltiple primario⁶. El sitio más frecuente es la cabeza y el cuello, lo que sugiere un papel de la exposición solar⁶. Además, se ha visto que los pacientes con melanoma primario múltiple tienen un pronóstico peor que los que solo tienen un melanoma⁷.

Por todo lo anteriormente expuesto, nos planteamos revisar los pacientes diagnosticados de melanoma múltiple en

nuestro hospital en estos 32 años y caracterizar sus características clínicas e histológicas.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de pacientes con melanoma múltiple primario en un hospital de tercer nivel. Se realizó un análisis del registro de melanomas y una revisión de las historias clínicas y los informes anatomopatológicos desde enero de 1987 hasta marzo de 2019.

El estudio fue revisado por el comité ético del hospital considerando que el proyecto se limita al uso secundario de información previamente obtenida en el curso de la asistencia médica, bajo la responsabilidad del mismo equipo profesional. La investigación fue realizada de acuerdo con la declaración de Helsinki.

Se identificaron 33 pacientes con melanoma múltiple primario. Se obtuvieron datos demográficos, clínicos e histológicos.

Criterios de inclusión: pacientes con melanoma primario múltiple diagnosticados en el hospital entre 1987 y 2019.

Criterios de exclusión: pacientes sin datos sobre la histología del tumor o con melanomas en los que no se tenía información del primario por regresión histológica completa. Se excluyeron los melanomas extracutáneos (mucosos y uveales).

Las variables epidemiológicas y clínicas (tabla 1) que se analizaron fueron: edad al diagnóstico, año de diagnóstico, sexo, fototipo según la clasificación de Fitzpatrick, quemaduras solares en la infancia con ampollas macroscópicas (recogido según historia clínica), antecedentes familiares de melanoma, presencia de nevus melanocíticos (escasos o

Tabla 1 Variables epidemiológicas y clínicas estudiadas

Variable	Cuantitativa/cualitativa	Descripción
Edad al diagnóstico	Cuantitativa	Años del paciente
Año de diagnóstico	Cuantitativa	Año
Sexo	Cualitativa	Hombre/mujer
Fototipo (I-VI) Fitzpatrick	Cualitativa	I-VI
Quemaduras solares	Cualitativa	Sí/no
Antecedentes familiares primer grado melanoma	Cualitativa	Sí/no
Presencia de nevus múltiples > 50	Cualitativa	Sí/no
Tiempo entre el melanoma primario y los subsecuentes (meses)	Cuantitativa	Meses
Localización del melanoma primario	Cualitativa	1: cabeza y cuello 2: tórax 3: miembro superior 4: miembro inferior 5: manos/pies
Antecedente de otras neoplasias	Cualitativa	Sí/no
Antecedentes de nevus congénito gigante o alteraciones reparación ADN	Cualitativa	Sí/no

múltiples > 50) o atípicos, período de tiempo transcurrido entre el diagnóstico del primer melanoma y los sucesivos, antecedente de otro tipo de neoplasias no melanoma, antecedente de nevus congénito gigante o enfermedades genéticas que supongan una alteración en la reparación del ADN y la localización del tumor primario. Las lesiones se agruparon en cinco regiones anatómicas: cabeza y cuello, tórax, miembro superior, miembro inferior, mano/pie.

Las variables anatomopatológicas (tabla 2) que se analizaron fueron el espesor tumoral según el índice de Breslow, el nivel de invasión de Clark, la ulceración, el número de mitosis, el subtipo anatomo-clínico de melanoma (melanoma de extensión superficial, nodular, lentigo maligno melanoma y lentiginoso acral), la presencia histopatológica de nevus asociado y la regresión.

Se realiza una descripción de las características histológicas de los melanomas primarios y los subsecuentes. La descripción estadística del tiempo de seguimiento se presentó mediante la mediana e intervalo utilizando el método de Kaplan Meier.

Resultados

Se identificaron 33 pacientes con melanomas múltiples primarios en un hospital de tercer nivel de 1987 a 2019 de una población de referencia de 1.018. Se excluyeron 2 pacientes debido a insuficiente información clínica e histológica (uno de ellos por imposibilidad de acceso al informe anatomopatológico del primer melanoma primario y el otro porque el diagnóstico histológico del primer melanoma fue de melanoma con regresión histológica completa y no se disponía de las características histopatológicas necesarias para su estudio).

En total se incluyeron en el análisis 31 pacientes: 16 (52%) mujeres y 15 (48%) hombres. La mediana de edad era 67 años (36-85).

La mediana del tiempo transcurrido entre el diagnóstico del primer melanoma primario y el del segundo fue

de 2 años (rango: 0-12 años). El 39% presentaron melanomas sincrónicos y el 61%, metacrónicos. Doce pacientes (39%) presentaron melanomas sincrónicos y 19 pacientes (61%), metacrónicos.

El 61% de los pacientes con melanoma múltiple presentaron el segundo melanoma durante los 3 primeros años después del primer diagnóstico.

La mediana del número de melanomas fue de 2 (rango de 2 a 6). Del total de 31 pacientes, 25 padecieron 2 melanomas (80%), 4 de ellos 3 melanomas (13%), y 2 pacientes 5 y 6 melanomas, respectivamente (tabla 3)

Las regiones afectadas con mayor frecuencia por los primeros melanomas primarios fueron el tronco (13/31; 42%) y los miembros inferiores (8/31; 26%) (fig. 1). En los segundos y terceros melanomas el tronco volvía a ser la localización más frecuente (11/31 [36%] y 25/31 [80%], respectivamente). En 12/31 (39%) pacientes coincidían en la misma área el primer y el segundo melanoma primario.

En cuanto a la presencia de nevus atípicos, clínicamente se encontraba especificada como presente en 10 de los 31 pacientes (32%). En 6 pacientes (19%) se recogían antecedentes familiares de melanoma, siendo solo 2 pacientes (7%) si se consideraban exclusivamente los de primer grado. Además, 20/31 (65%) de los pacientes presentaban múltiples nevus adquiridos (> 50), dato recogido como antecedente en la historia clínica

Ninguno de los pacientes presentaba nevus congénitos gigantes (> 20 cm) ni enfermedades con déficit en la reparación del ADN.

En 5 (16%) pacientes con melanomas múltiples primarios se encontraron antecedentes de otros cánceres no cutáneos (próstata, mama, adenocarcinoma de sigma y carcinoma papilar de tiroides).

En cuanto al estudio histológico, en los primeros melanomas primarios los subtipos más habituales fueron el melanoma de extensión superficial (16/28; 58%) y el lentigo maligno melanoma (3/28; 10%). En los segundos melanomas, 17/28 (61%) presentaban un subtipo de melanoma de extensión superficial y 8/28 (29%) eran de tipo lentigo maligno. En

Tabla 2 Variables anatomopatológicas que se recogieron

Variable	Cuantitativa/cualitativa	Descripción
Breslow	Cuantitativa	mm
Clark	Cualitativa	I-IV
Ulceración	Cualitativa	Sí/no
Número de mitosis	Cualitativa	< 1 mitosis/mm ² : No > 1 mitosis /mm ² : Sí
Tipo de melanoma	Cualitativa	Extensión superficial: 1 Melanoma nodular: 2 Lentigo maligno melanoma: 3 Melanoma acral: 4
Nevus asociado	Cualitativa	Sí/no
Regresión	Cualitativa	Sí/no

Tabla 3 Número de pacientes de melanoma múltiple diagnosticados por número de años

Número de pacientes diagnosticados de melanoma múltiple	Número de años	Años del diagnóstico del segundo melanoma primario
1	4	2000, 2010, 2011, 2019
2	2	2012, 2016
3	2	2004, 2015
4	0	—
5	1	2014
6	2	2017, 2018

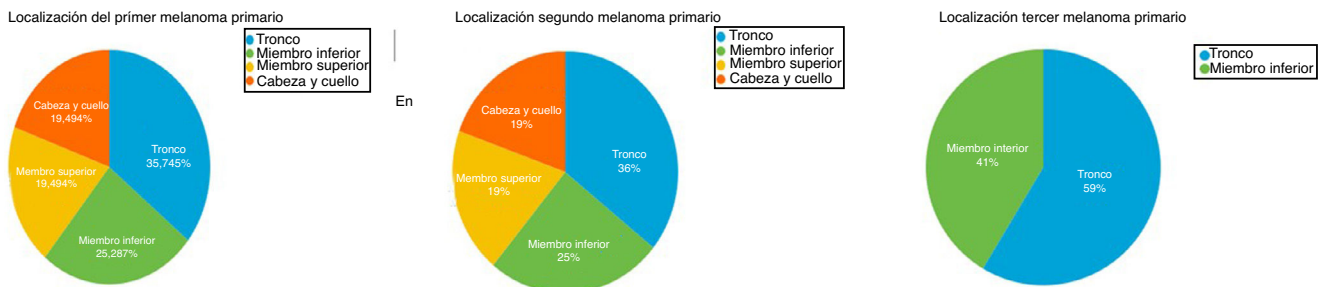


Figura 1 Localización de los melanomas.

los terceros melanomas primarios el subtipo más frecuente fue el lentigo maligno (1/3; 40%) (tabla 4).

Los melanomas primarios subsecuentes invasivos eran menos invasivos comparados con los primeros. La mediana de índices de Breslow fue de 1 mm (0,67-4mm) en los primeros y de 0,5 mm (0,32-2,42 mm) en los segundos (tabla 4). El 55% de los segundos melanomas primarios y el 80% de los terceros melanomas primarios presentaban un índice de Breslow menor que el primer melanoma primario. El porcentaje de melanoma *in situ* fue del 39% en los primeros melanomas, del 58% en los segundos melanomas y del 60% en los terceros.

La mayoría de los melanomas se desarrollaron *de novo* sobre piel sana. En 5/28 (16%) de los primeros melanomas primarios múltiples, en 3/28 (10%) de los segundos y en 1/3 (20%) de los terceros se identificó nevus previo (tabla 4).

Con respecto al número de mitosis, se clasificaron en dos grupos: más de una mitosis por mm² o menos de una mitosis por mm² (tabla 4). El 23% (6/28) de los primeros melanomas presentaban más de una mitosis por mm², en contraposición

con el 10% (3/28) de los segundos melanomas y ninguno de los terceros.

La ulceración estaba presente en 4/28 (13%) de los primeros melanomas primarios frente al 7% (2/28) de los segundos melanomas y ninguno de los terceros (tabla 4).

Discusión

Los pacientes con un melanoma tienen un mayor riesgo de desarrollar un segundo melanoma, con una incidencia de melanoma primario múltiple que oscila entre el 0,2 y el 8,6%^{2,3} de los casos, siendo las tasas más aceptadas del 3,4%⁴.

En nuestra experiencia el desarrollo de un segundo melanoma primario es un hecho infrecuente (un 3% de los pacientes), aunque debe tenerse en cuenta.

Aunque existe controversia al respecto, se acepta que la mayoría de melanomas se desarrollan *de novo* y no como resultado de la malignización de nevus previos. En nuestra

Tabla 4 Características histopatológicas de los melanomas múltiples primarios

	Primer melanoma n = 28	Segundo melanoma n = 28	Tercer melanoma n = 3
<i>In situ</i> (%)	39	58	60
Invasivos (%)	61	35	20
Localización	42% tronco 26% miembro inferior 16% miembro superior 16% cabeza y cuello	35% tronco 25% miembro inferior 19% cabeza y cuello 19% miembro superior	80% tronco 20% cabeza y cuello
Variante			
Espesor de Breslow (media)	0,80 mm	0,47 mm	0,49 mm
Nivel Clark (media)	2,3	1,75	2
Índice mitótico	23% más de 1 mitosis/mm ² 26% menos de 1 mitosis/mm ²	10% más de 1 mitosis/mm ² 36% menos de 1 mitosis/mm ²	0% más de 1 mitosis/mm ² 40% menos de 1 mitosis/mm ²
Regresión	26% sin regresión 32% con regresión	39% sin regresión 32% con regresión	44% con regresión
Ulceración (% con melanomas con ulceración)	13%	7%	0%
Nevus melanocítico previo	16%	10%	20%

serie, en el 16% de los melanomas primarios se encontró un nevus asociado en el estudio anatomopatológico.

En cuanto a las características de los pacientes con melanoma múltiple primario en comparación con los que presentan un único melanoma, existe controversia en cuanto a los datos. Se ha descrito un incremento de incidencia en pacientes con un número elevado de nevus (RR: 9,8 si > 100 NMA), que se incrementa si estos son atípicos (RR: 3,8, $p=0,001$, para 1-5 nevus atípicos, y RR: 6,3, $p=0,003$, para 6 o más)⁸.

En nuestra serie, el 65% de los pacientes presentaban múltiples nevus adquiridos (> 50 NMA) y estaban registrados como atípicos en el 32% de nuestros pacientes, lo que va en línea con lo descrito hasta el momento, y en el 7% se recogen antecedentes de primer grado de melanoma

El 16% (5/31) de los pacientes asociaban otros cánceres no cutáneos, y sus localizaciones eran: próstata, mama, tiroides y recto (2). Ninguno de los pacientes ni sus familiares presentaba cáncer de páncreas.

En cuanto al intervalo de tiempo que se tarda en diagnosticar a un paciente con melanoma primario múltiple, en nuestra serie el 61% de los pacientes con melanoma múltiple primario presentaron el segundo melanoma durante los 3 primeros años después del diagnóstico del primer melanoma, y aproximadamente el 40% en un intervalo de 3 meses después del primero. En la literatura revisada se describe que el 51-59% de los pacientes con melanoma múltiple presentan el segundo melanoma durante el primer año después del diagnóstico del primer melanoma, y aproximadamente el 30%, de uno a 3 meses después del primero, por lo que

se considera sincrónico⁹. Por lo tanto, nuestras tasas de melanoma múltiple primario sincrónico y metacrónico son similares a las descritas hasta el momento actual en la literatura²⁻⁴. En nuestra serie el periodo de tiempo más largo entre el diagnóstico del primer melanoma y el segundo fue de 12 años, por lo que es importante incidir en que se debe realizar una exploración clínica completa en todas las visitas y durante un periodo > 10 años y no solamente en los primeros meses tras el diagnóstico del primer melanoma.

En nuestra serie la localización más frecuente fue el tronco, lo que difiere de una de las series más recientes descritas hasta ahora⁶, en la cual la localización más frecuente era cabeza y cuello; esto puede ser debido a los distintos hábitos de exposición solar dependiendo del área geográfica estudiada. En series con melanomas localizados en cabeza y cuello se han descrito concordancias de localización completas, lo cual puede ser explicado por la mayor influencia de las radiaciones solares en estas localizaciones⁶. En nuestra serie, en el 39% de los casos coincidían en la misma región el primer y el segundo melanoma primario. Esto concuerda con la hipótesis de un «efecto local de cancerización» (el campo de cancerización) cercano al lugar del primer tumor¹⁰.

La mediana de melanomas encontrada en nuestros pacientes fue de 2 (2-6), similar a la descrita en otras series^{10,11}, aunque consideramos que el factor tiempo de seguimiento puede tener que ver con el número de melanomas, así como el hecho de que a los pacientes a los que ya se les ha extirpado un melanoma con frecuencia se les somete a extirpación de otros nevus con frecuencia

displásicos y que, por la tanto, no llegan a convertirse en un segundo melanoma.

En cuanto a las características anatomopatológicas asociadas a un segundo melanoma primario, una de las más importantes es la tendencia a desarrollar un nuevo melanoma de menor grosor que el primero en las series descritas hasta el momento^{10,11}.

Existen dos hipótesis para explicar por qué los melanos subsecuentes son menos profundos: la primera es que la vigilancia estrecha de los pacientes lleva a la detección temprana de otro melanoma, y la segunda apoya el comportamiento biológico menos agresivo en pacientes con melanoma múltiple primario comparado con los pacientes con melanoma único¹².

En nuestra serie los datos van en esta línea, ya que los segundos melanos primarios tenían menor espesor de Breslow. El 55% de los segundos melanos primarios y el 80% de los terceros melanos primarios presentaban un índice de Breslow menor que el primer melanoma primario. El porcentaje de diagnóstico de melanoma *in situ* también se incrementa en cada uno de los melanos primarios subsecuentes, siendo del 39% en los primeros melanos *in situ* frente al 58% en los segundos melanos y el 60% en los terceros.

Asimismo, el número de lesiones con ulceración se reduce conforme se diagnosticaban subsiguientes melanos; no obstante, el 7% de los segundos melanos seguían presentando ulceración.

Existen otros factores fundamentalmente genéticos que podrían contribuir al menor grosor de los melanos subsecuentes, y se han identificado alteraciones funcionales en el gen *CDKN2A* (localizado en el cromosoma 9p21) que codifica para la proteína p16. Esta mutación se encuentra en el 8,3 al 15% de los pacientes con melanoma múltiple¹³. En nuestros pacientes con melanoma múltiple no se ha realizado estudio genético, aunque se está poniendo en marcha un proyecto conjuntamente con el servicio de oncología para llevarlo a cabo.

Recientemente se han descrito alteraciones en genes que regulan la inmunidad en línea germinal. Ferguson et al.¹⁴ estudiaron 41 variantes genéticas en 977 melanos y encontraron diferencias estadísticamente significativas que sugerían que el estado inmunitario del paciente puede jugar un papel importante en el desarrollo de melanoma múltiple. Estos autores desarrollan la idea de que mutaciones en la línea germinal que afectan al sistema inmune pueden contribuir al desarrollo de melanoma múltiple primario, y que es importante disponer de estos biomarcadores en el seguimiento de estos pacientes, que muchas veces se ven sometidos a extirpaciones múltiples, lo cual tiene un impacto estético y emocional en el paciente. Entre los 41 alelos genéticos que estudian encuentran que el que mayor importancia tiene es el rs2071304, ya que los pacientes con melanoma que tienen esta mutación genética (lo que denominan alelo menor) tienen un 40% menos de riesgo de desarrollar un melanoma múltiple primario de forma estadísticamente significativa. El alelo menor de rs2071304 se ha correlacionado con una disminución de la expresión de SPI1, lo que haría que estos pacientes tuvieran un incremento de sensibilidad frente a los autoantígenos, lo que haría que

mediante la estimulación del sistema inmune eliminaran los «micromelanos», de modo que estos no se manifestaran clínicamente.

Un melanoma pone a los pacientes en situación de riesgo de desarrollar un segundo melanoma primario, y esto confiere un riesgo mucho mayor para el tercer melanoma; es por esto que se debe hacer un seguimiento muy estrecho y a largo plazo de estos pacientes.

Además, se ha visto también que los pacientes con más de un melanoma primario tienen peor pronóstico que los que presentan un solo melanoma⁷. Este dato se ha comprobado en un trabajo recientemente publicado¹⁵ en el que se estudian 56.929 pacientes y se insiste en que, debido a este peor pronóstico, las estrategias de seguimiento deben ser más estrechas en estos pacientes. Esto ha sido reproducido en series más recientes, como la publicada por Menzies et al.¹⁶. En nuestro caso no analizamos en la serie la supervivencia de nuestros pacientes, lo que puede ser interesante para futuros análisis.

Es interesante destacar el reciente artículo publicado por Pastor-Tomás et al.¹⁷, en el cual estudian los factores de riesgo de desarrollar un segundo melanoma en los pacientes que ya han tenido un melanoma. Incluyen en su estudio 1.447 pacientes y describen que el 3,8% de ellos desarrollan un segundo melanoma. Encuentran que el fototipo de piel claro, tener más de 100 nevus melanocíticos adquiridos y un elevado número de angiomas capilares se asociaban de forma significativa a un mayor riesgo de un segundo melanoma. Llama la atención este último punto, que no estaba descrito previamente y que relacionan con el daño solar asociado a susceptibilidad genética. También describen en su serie que los segundos melanos son más finos que los primeros¹⁷.

Como limitaciones a nuestra serie hay que destacar que se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo y con un escaso número de pacientes, así como que no se ha realizado un estudio estadístico más que descriptivo. Tampoco se ha estudiado la supervivencia de los pacientes con melanoma múltiple primario, lo cual sería interesante. Como hemos comentado anteriormente, tampoco hemos realizado estudios genéticos en estos pacientes, algo que tenemos previsto implementar en un futuro próximo por las repercusiones clínicas en nuestros pacientes.

Conclusiones

Analizamos las características clínicas e histológicas de nuestros pacientes con melanoma múltiple primario (n = 31 pacientes). Los melanos subsecuentes son más finos que los primeros diagnosticados, lo cual concuerda con las series descritas. Se encontró un aumento de la frecuencia en los dos últimos años de melanos múltiples primarios. Estos datos resaltan la importancia del seguimiento estrecho y a largo plazo de estos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Berwick M, Buller DB, Cust A, Gallagher R, Lee TK, Meyskens F, et al. Melanoma epidemiology and prevention. *Cancer Treat Res.* 2016;167:17–49.
2. Slingluff CL Jr, Vollmer RT, Seigler HF. Multiple primary melanoma: Incidence and risk factors in 283 patients. *Surgery.* 1993;113:330–9.
3. Johnson TM, Hamilton T, Lowe L. Multiple primary melanomas. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:422.
4. DiFronzo LA, Wanek LA, Morton DL. Earlier diagnosis of second primary melanoma confirms the benefits of patient education and routine postoperative follow-up. *Cancer.* 2001;91:1520–4.
5. Buljan M, Situm M, Bolanca Z, Zivković MV, Mihić LL. Multiple primary melanoma: Epidemiological and prognostic implications; analysis of 36 cases. *Coll Antropol.* 2010;34 Suppl 2: 131–4.
6. Moore MM, Geller AC, Warton EM, Schwalbe J, Asgari MM. Multiple primary melanomas among 16 570 patients with melanoma diagnosed at Kaiser Permanente Northern California, 1996 to 2011. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:630–6.
7. Youlten DR, Baade PD, Soyer HP, Youl PH, Kimlin MG, Aitken JF, et al. Ten-year survival after multiple invasive melanomas is worse than after a single melanoma: A population-based study. *J Invest Dermatol.* 2016;136:2270–6.
8. Holly EA, Kelly JW, Shpall SN, Chiu SH. Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 1987;17:459–68.
9. Carli P, de Giorgi V, Chiarugi A, Stante M, Giannotti B. Multiple synchronous cutaneous melanomas: Implications for prevention. *Int J Dermatol.* 2002;41:583–5.
10. Ferreres JR, Moreno A, Marcoval J. Multiple primary melanoma. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:414–9.
11. Blackwood MA, Holmes R, Synnestvedt M, Young M, George C, Yang H, et al. Multiple primary melanoma revisited. *Cancer.* 2002;94:2248–55.
12. De Giorgi V, Rossari S, Papi F, Gori A, Alfaioli B, Grazzini M, et al. Multiple primary melanoma: The impact of atypical naevi and follow up. *Br J Dermatol.* 2010;163:1319–22.
13. Puig S, Malvehy J, Badenas C, Ruiz A, Jimenez D, Milà M. Role of the CDKN2A locus in patients with multiple primary melanomas. *J Clin Oncol.* 2005;23:3043–51.
14. Ferguson R, Archambault A, Simpson D. Immunomodulatory germline variation associated with the development of multiple primary melanoma (MPM). *Sci Rep.* 2019;9:10173.
15. El Sharouni MA, Witkamp AJ, Sigurdsson V, van Diest PJ. Comparison of survival between patients with single vs multiple primary cutaneous melanomas. *JAMA Dermatol.* 2019;26:1049–56.
16. Menzies S, Barry R, Ormond P. Multiple primary melanoma: A single centre retrospective review. *Melanoma Res.* 2017;27:638–40.
17. Pastor-Tomás N, Martínez-Franco A, Bañuls J, Peñalver JC, Traves V, García-Casado Z, et al. Risk factors for the development of a second melanoma in patients with cutaneous melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.16341>.