

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

ORIGINAL

## [Artículo traducido] Melanoma acral en población caucásica: estudio de cohorte sobre factores epidemiológicos, clinicopatológicos y pronósticos

J. Angel-Baldo<sup>a,b,\*</sup>, S. Podlipnik<sup>c</sup>, A. Azón<sup>a</sup>, A. Boada<sup>d</sup>, A. Arrieta<sup>d</sup>, J. Marcoval<sup>e</sup>, C. López-Sánchez<sup>f</sup>, M. Sàbat<sup>g</sup>, S. Segura<sup>h</sup>, D. Bodet<sup>i</sup>, N. Curcó<sup>j</sup>, D. López-Castillo<sup>k</sup>, J. Solà<sup>l</sup>, M. Quintana-Codina<sup>m</sup>, C. Baliu-Piqué<sup>n</sup>, M. Just-Sarobé<sup>o</sup>, S. Martín-Sala<sup>p</sup>, J. Malveyh<sup>c</sup>, S. Puig<sup>c</sup>, C. Carrera<sup>c,q</sup>, R.M. Martí<sup>a,r</sup> y Red de Centros de Melanoma de Cataluña

<sup>a</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Universitat Rovira i Virgili, Reus (Cataluña), España

<sup>b</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, University of Lleida, IRBLleida, Lérida (Cataluña), España

<sup>c</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Clinic Barcelona, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona (Cataluña), España

<sup>d</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Institut d'Investigació Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona (Cataluña), España

<sup>e</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona (Cataluña), España

<sup>f</sup> Departamento de Dermatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB SANT PAU, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona (Cataluña), España

<sup>g</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell (Cataluña), España

<sup>h</sup> Departamento de Dermatología, Hospital del Mar, Hospital del Mar Research Institute-IMIM, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona (Cataluña), España

<sup>i</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona (Cataluña), España

<sup>j</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Universitari Mutua Terrassa, Tarrasa (Cataluña), España

<sup>k</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Moises Broggi, Sant Joan Despí (Cataluña), España

<sup>l</sup> Departamento de Dermatología, Hospital General de Granollers, Granollers (Cataluña), España

<sup>m</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Universitari Sagrat Cor, Grupo Quironsalud, Barcelona (Cataluña), España

<sup>n</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Universitari d'Igualada, Igualada (Cataluña), España

<sup>o</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona (Cataluña), España

<sup>p</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Dos de Maig, Barcelona (Cataluña), España

<sup>q</sup> Centros de Investigación en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, España

<sup>r</sup> Centre of Biomedical Research on Cancer (CIBERONC), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, España

Recibido el 10 de agosto de 2024; aceptado el 9 de octubre de 2024

Véase contenido relacionado en DOI:  
<https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.10.060>

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [joan.an.ba@gmail.com](mailto:joan.an.ba@gmail.com) (J. Angel-Baldo).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2025.02.023>

0001-7310/© 2025 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/>).

Cómo citar este artículo: J. Angel-Baldo, S. Podlipnik, A. Azón et al., [Artículo traducido] Melanoma acral en población caucásica: estudio de cohorte sobre factores epidemiológicos, clinicopatológicos y pronósticos, ACTAS Dermo-Sifiliográficas, <https://doi.org/10.1016/j.ad.2025.02.023>

**PALABRAS CLAVE**

Melanoma acral;  
Factor de riesgo;  
Factor pronóstico;  
Melanoma cutáneo;  
Análisis de supervivencia;  
Melanoma de pie;  
Melanoma de mano

**KEYWORDS**

Acral melanoma;  
Risk factor;  
Prognostic factor;  
Cutaneous melanoma;  
Survival analysis;  
Foot melanoma;  
Hand melanoma

**Resumen**

**Introducción:** El melanoma acral está asociado con un pronóstico desfavorable. El estudio sobre las características y el pronóstico en los pacientes caucásicos puede ser crucial para comprender las características distintivas de este tumor.

**Objetivos:** Analizar las características epidemiológicas, clinicopatológicas y pronósticas del melanoma acral en los pacientes caucásicos.

**Material y métodos:** Estudio de cohorte retrospectivo de melanoma acral a partir de una base de datos multiinstitucional en 20 hospitales españoles, entre enero de 2000 y diciembre de 2019.

**Resultados:** Se identificaron un total de 733 melanomas acrales (edad media: 67,5 años, el 95,2% caucásicos y el 77,5% en los pies). En general, el 77,5% de los casos fueron invasivos. Los melanomas localizados en los pies tuvieron una mayor proporción de casos invasivos (80,8 vs. 69,8%;  $p=0,003$ ), estadios III y IV al diagnóstico (24,8 vs. 11,7%;  $p<0,001$ ), valores de Breslow más altos (2,8 vs. 2,0 mm;  $p=0,021$ ) y una mayor tasa de positividad de biopsia selectiva del ganglio centinela (30,7 vs. 15,7%;  $p=0,012$ ). Un mayor grosor de Breslow y una edad de aparición más tardía fueron factores de riesgo para la supervivencia específica del melanoma. Un mayor grosor de Breslow y la ulceración fueron los factores pronósticos independientes para la supervivencia libre de recaída. La localización del melanoma y el subtipo histopatológico no se asociaron con un peor pronóstico. Las recurrencias fueron frecuentes (27,7%), con metástasis distantes que aparecían antes que las recurrencias locorregionales (1,32 años [RIC: 1,12-1,87] vs. 2,14 años [RIC: 1,68-2,70];  $p=0,015$ ).

**Conclusión:** Este estudio, el mayor en una población predominantemente caucásica, subraya los resultados desfavorables del melanoma acral. Los melanomas en los pies mostraron una detección tardía, mayor proporción de melanomas invasivos, valores de Breslow más profundos, mayor positividad o afectación de biopsia selectiva del ganglio centinela y estadios AJCC más altos. La alta tasa de recurrencia y las metástasis distantes tempranas enfatizan el papel crítico del seguimiento intensivo y las pruebas de imagen rutinarias para detectar recaídas asintomáticas.

© 2025 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/>).

**Acral melanoma in the Caucasian population: A comprehensive cohort study on epidemiological, clinicopathological, and prognostic features**

**Abstract**

**Background:** Acral melanoma is associated with poor prognosis. Studying the characteristics and prognosis of Caucasian patients is crucial to understand the distinct features of this tumor.

**Objectives:** To analyze the epidemiological, clinicopathological, and prognostic features of acral melanoma in Caucasian patients.

**Methods:** We conducted a retrospective, multicenter, cohort study of acral melanoma from a database across 20 hospitals from South Europe from January 2000 to December 2019.

**Results:** A total of 733 acral melanomas were identified (median age, 67.5 years; 95.2%, Caucasians; 77.5% of which were located on the feet). Overall, 77.5% of cases were invasive melanomas. Foot melanomas had a higher proportion of invasive cases (80.8% vs. 69.8%;  $P=0.003$ ), stages III and IV at diagnosis (24.8% vs. 11.7%;  $P<0.001$ ), thicker Breslow depth (2.8 mm vs. 2.0 mm;  $P=0.021$ ) and a higher rate of positive sentinel lymph node biopsy (30.7% vs. 15.7%;  $P=0.012$ ). Thicker Breslow depth and later age of onset were risk factors for melanoma-specific survival. Thicker Breslow depth and ulceration were independent prognostic factors of relapse-free survival. Melanoma location and histopathological subtype were not associated with worse prognosis. Recurrences were a common finding (27.7%), with distant metastases appearing earlier than locoregional recurrences (1.32 years [IQR, 1.12-1.87] vs. 2.14 years [IQR, 1.68-2.70];  $P=0.015$ ).

**Conclusion:** This study, the largest in a predominantly Caucasian population, underscores the unfavorable outcomes of acral melanoma. Foot melanomas exhibited delayed detection, increased invasiveness, thicker Breslow depth, increased sentinel lymph node biopsy involvement, and higher AJCC stages. The high recurrence rate and early distant metastases emphasise the critical role of intensive follow-up and routine imaging modalities to detect asymptomatic relapses.

© 2025 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

El melanoma acral afecta a todas las poblaciones del mundo y se describe como un subgrupo distinto de melanoma debido a sus características únicas, incluidas las epidemiológicas, las clinicopatológicas, las moleculares y las pronósticas<sup>1-8</sup>.

Según la Organización Mundial de la Salud, el melanoma acral es el que aparece en la piel glabra (sin pelo) de la cara volar de los dedos de las manos y los pies, las palmas de las manos, las plantas de los pies y los lechos ungueales<sup>8</sup>. Además, el melanoma lentiginoso acral (MLA) es un subtipo histopatológico de melanoma, caracterizado también por tener rasgos morfológicos específicos<sup>8-10</sup>.

El melanoma acral se asocia claramente a un peor pronóstico que el melanoma cutáneo en otras localizaciones<sup>1,2,6,8,10,11</sup>. Este pronóstico adverso se ha atribuido a varios factores, como una mayor profundidad de Breslow y estadios más avanzados, que se podrían atribuir a un diagnóstico tardío debido en parte a la edad avanzada y a su aparición en localizaciones anatómicas no visibles, pero también a un comportamiento más agresivo del subtipo histopatológico o al perfil molecular de las zonas no expuestas al sol<sup>1,2,4,6,8,10-12</sup>.

En el presente estudio, utilizamos una serie amplia de casos de melanoma acral obtenidos de una red multicéntrica de melanoma del sur de Europa, que fue recogida durante 2 décadas, con la finalidad de evaluar las características epidemiológicas, clinicopatológicas y pronósticas centrándonos en la localización del melanoma, y analizar los patrones de recurrencia, la supervivencia específica del melanoma (SEM) y la supervivencia libre de recaída (SLR) que pueden influir en el seguimiento y en el tratamiento de los pacientes con un melanoma acral.

## Materiales y métodos

Se utilizó la base de datos de la Red de Centros de Melanoma de Cataluña (Xarxa Melanoma Catalunya)<sup>13-15</sup>, un proyecto de base de datos colaborativa, prospectiva y multicéntrica que incluye más de 20 hospitales del noreste de España, para realizar un estudio retrospectivo de los pacientes con melanoma acral desde enero del 2000 hasta diciembre del 2019 y con un seguimiento hasta agosto del 2023.

En el estudio se incluyeron al principio todos los pacientes diagnosticados de melanoma en una localización acral, cuyo diagnóstico debía estar debidamente confirmado y registrado en dichos centros. La recogida de datos y el análisis de todos los pacientes se aprobaron con el número de referencia del protocolo (HCB IRB; aprobación n.º 2015/0298). Se excluyeron los casos que no se ajustaban a la definición de melanoma acral de la Organización Mundial de la Salud, manteniendo únicamente los localizados en la piel glabra de manos y pies, incluido el aparato ungueal. También se excluyeron los casos en los que la localización no era concordante o estaban mal definidos.

La variable principal utilizada para analizar los datos fue la localización anatómica de la mano y el pie. Se registró información sobre los datos demográficos, las características del melanoma y los datos pronósticos. Las variables analizadas incluyeron el sexo, la edad en el momento del diagnóstico, la raza y el número de melanomas primarios.

Las características del melanoma incluían la localización (pie vs. mano); el estadio (*in situ* vs. invasivo), la estadificación según la 8.ª edición del American Joint Committee on Cancer (AJCC), el subtipo histopatológico (melanoma lentiginoso acral, MLA), melanoma de extensión superficial, MES), melanoma lentigo maligno, melanoma nodular (MN) y otros subtipos), la profundidad de Breslow, la presencia de figuras mitóticas, la ulceración, los nevus asociados y la satelitosis; la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) y su estado. Los datos pronósticos incluían los patrones de recurrencia: momento y localización (locorregional [ganglio linfático o en tránsito/satelitosis] y órganos a distancia). El análisis de supervivencia se realizó utilizando la SEM y la SLR a los 5 años mediante el método de Kaplan-Meier. Las muertes relacionadas con el melanoma se determinaron a partir de los certificados de defunción y la historia clínica de los pacientes. La SEM se refiere al tiempo transcurrido desde la extirpación del melanoma hasta la fecha de la muerte directamente atribuida a la enfermedad. La SLR se refiere al periodo transcurrido desde la extirpación del melanoma hasta la detección de la enfermedad en los pacientes que no presentaban enfermedad residual tras los procedimientos quirúrgicos.

## Análisis estadístico

Se utilizaron las frecuencias y los porcentajes para representar las distribuciones de las variables categóricas, mientras que las distribuciones de las variables continuas se expresaron como mediana y rango intercuartílico (RIC). El análisis de las variables categóricas incluyó la prueba de  $\chi^2$ , o la prueba exacta de Fisher cuando cualquier recuento celular esperado era  $< 5$ . Por su parte, las variables ordinales se expresaron mediante la prueba de tendencia. En el contexto de la comparación de variables continuas independientes, se empleó la prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

La mediana de seguimiento de la cohorte se estimó mediante el estimador inverso de Kaplan-Meier. Esta estimación se realizó aplicando el paquete Prodlim (versión 2023.3.31) en R, utilizando las funciones prodlim e Hist.

Se realizaron análisis de supervivencia univariantes y multivariantes, presentando las HR con intervalos de confianza del 95% a partir de modelos de riesgos proporcionales de Cox ajustados. Estos modelos se crearon utilizando la función coxph en el paquete de programa de supervivencia (versión 3.5.5) en R. Se estimaron los cocientes de riesgos (HR) para la localización del melanoma acral (pies vs. manos), ajustados de forma independiente para la edad en el momento del diagnóstico, el sexo, el índice de Breslow, la ulceración y el subtipo histológico. Una tabla de regresión de Cox concisa mostraba los cocientes de riesgos univariantes y multivariantes para una mejor visualización de los datos.

Dentro del subgrupo de pacientes metastásicos, evaluamos el momento de la recaída de los melanomas acrales mediante un gráfico de eventos acumulativos, calculando la mediana del tiempo de supervivencia. Además, utilizamos gráficos de Sankey como una potente herramienta visual para representar las primeras localizaciones metastásicas de los pacientes con un melanoma acral. Además, determinamos las proporciones de pacientes de cada grupo con una progresión de la enfermedad.

Q1

**Tabla 1** Características demográficas e histopatológicas de todos los melanomas

Variable	Total, N = 733	Localización		p <sup>a</sup>
		Pie, N = 568	Mano, N = 165	
<b>Sexo, n (%)</b>				0,645
Mujer	429 (58,5)	335 (59,0)	94 (57,0)	
Hombre	304 (41,5)	233 (41,0)	71 (43,0)	
<b>Edad, mediana (RIC)</b>	67,5 (53,7-78,6)	67,8 (53,9-79,4)	65,7 (53,2-76,2)	0,099
<b>Raza, n (%)</b>				0,371
Blancos	338 (95,2)	266 (96,0)	72 (92,3)	
Hispanos	8 (2,3)	5 (1,8)	3 (3,8)	
Asiáticos	4 (1,1)	2 (0,7)	2 (2,6)	
Indios	2 (0,6)	1 (0,4)	1 (1,3)	
Gitanos	1 (0,3)	1 (0,4)	0 (0,0)	
Negros	1 (0,3)	1 (0,4)	0 (0,0)	
Sin datos	379	292	87	
<b>Estadio, n (%)</b>				0,003
<i>In situ</i>	157 (21,7)	108 (19,2)	49 (30,2)	
Invasivo	568 (78,3)	455 (80,8)	113 (69,8)	
Sin datos	8	5	3	
<b>AJCC 2017, n (%)</b>				<0,001
0	156 (21,5)	107 (19,0)	49 (30,2)	
I	186 (25,7)	139 (24,7)	47 (29,0)	
II	224 (30,9)	177 (31,4)	47 (29,0)	
III	145 (20,0)	128 (22,7)	17 (10,5)	
IV	14 (1,9)	12 (2,1)	2 (1,2)	
Sin datos	8	5	3	
<b>Número de melanomas primarios, n (%)</b>				0,189
Melanomas primarios múltiples	42 (5,7)	36 (6,3)	6 (3,6)	
Melanoma primario único	691 (94,3)	532 (93,7)	159 (96,4)	
<b>Nevus asociado, n (%)</b>				<0,001
Melanoma <i>de novo</i>	363 (87,7)	265 (84,1)	98 (99,0)	
Melanoma asociado a nevus	51 (12,3)	50 (15,9)	1 (1,0)	
Sin datos	319	253	66	
<b>Subtipo histológico, n (%)</b>				0,030
Lentiginoso acral	666 (90,9)	509 (89,6)	157 (95,2)	
Nodular	67 (9,1)	59 (10,4)	8 (4,8)	

AJCC: American Joint Committee on Cancer; RIC: rango intercuartílico.

<sup>a</sup> Prueba  $\chi^2$  de Pearson; prueba de suma de rangos de Wilcoxon; prueba exacta de Fisher.

210 Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el  
211 entorno informático R versión 4.3.1 (2023-06-16) y RStudio  
212 (versión 2023.6.1.524). Los valores de  $p < 0,05$  se considera-  
213 ron estadísticamente significativos.

## 214 Resultados

215 Se identificaron 906 pacientes de un total de 19.951 regis-  
216 trados en la base de datos regional (Red de Centros de  
217 Melanoma de Cataluña). Tras las exclusiones por protocolo  
218 (melanomas localizados en piel no glabra de manos y pies,  
219 o localizaciones no concordantes mal definidas), el número  
220 total de melanomas acrales de este estudio fue de 733 de  
221 un total de 730 pacientes. La mediana del tiempo de segui-  
222 miento de la cohorte calculada con los métodos inversos  
223 de Kaplan-Meier fue de 8,34 años con un RIC de 4,89-13,01  
224 años.

## Características demográficas e histopatológicas

225 Las características demográficas e histopatológicas de todos  
226 los melanomas se muestran en la [tabla 1](#). Las características  
227 de los melanomas invasivos (N = 568; 77,5%) se muestran en  
228 la [tabla 2](#). En general, la mediana de edad fue de 67,5 años  
229 (RIC: 53,7-78,6; 58,5% mujeres).  
230

231 La distribución anatómica de los tumores fue de 568 en  
232 los pies (77,5%) y 165 en las manos (22,5%). El 95% de los  
233 pacientes eran caucásicos.

234 Considerando toda la serie, todos los casos fueron cate-  
235 gorizados histopatológicamente como MLA (N = 666; 90,9%)  
236 y MN (N = 67; 9,1%); el grupo del melanoma del pie tenía  
237 más MN (10,4 vs. 4,8%;  $p = 0,030$ ). El grupo de melanomas  
238 localizados en las manos tenía más casos *in situ* y en estadio  
239 I (59,2% frente a 43,7% en pies;  $p < 0,001$ ), mientras que el  
240 grupo de melanomas localizados en los pies tenía más casos  
241 avanzados en el momento del diagnóstico (estadios III y IV)  
242 (24,8% frente a 11,7%;  $p < 0,001$ ). Se observaron diferencias

**Tabla 2** Características demográficas e histopatológicas de los melanomas invasivos

Variable	Total, N = 568	Localización		p <sup>a</sup>
		Pie, N = 455	Mano, N = 113	
<b>Sexo, n (%)</b>				0,573
Mujer	315 (55,5)	255 (56,0)	60 (53,1)	
Hombre	253 (44,5)	200 (44,0)	53 (46,9)	
<b>Edad, mediana (RIQ)</b>	69,5 (56,4-79,4)	70,5 (56,4-79,9)	68,8 (56,6-77,7)	0,375
<b>AJCC 2017, n (%)</b>				0,014
I	185 (32,6)	138 (30,3)	47 (41,6)	
II	224 (39,4)	177 (38,9)	47 (41,6)	
III	145 (25,5)	128 (28,1)	17 (15,0)	
IV	14 (2,5)	12 (2,6)	2 (1,8)	
<b>Número de melanomas primarios, n (%)</b>				0,854
Melanomas primarios múltiples	27 (4,8)	22 (4,8)	5 (4,4)	
Melanoma primario único	541 (95,2)	433 (95,2)	108 (95,6)	
<b>Breslow, mediana (RIC)</b>	2,7 (1,3-5,0)	2,8 (1,3-5,0)	2,0 (1,0-4,2)	0,021
Sin datos	5	4	1	
<b>Ulceración, n (%)</b>				0,109
Ausente	290 (52,3)	225 (50,6)	65 (59,1)	
Presente	265 (47,7)	220 (49,4)	45 (40,9)	
Sin datos	13	10	3	
<b>Índice mitótico mm<sup>2</sup>, n (%)</b>				0,743
≥1 mitosis	316 (73,5)	254 (73,8)	62 (72,1)	
0 mitosis	114 (26,5)	90 (26,2)	24 (27,9)	
Sin datos	138	111	27	
<b>Subtipo histológico, n (%)</b>				0,092
Lentiginoso acral	502 (88,4)	397 (87,3)	105 (92,9)	
Nodular	66 (11,6)	58 (12,7)	8 (7,1)	
<b>Satelitosis, n (%)</b>				0,096
Ausente	541 (95,2)	430 (94,5)	111 (98,2)	
Presente	27 (4,8)	25 (5,5)	2 (1,8)	
<b>Asociado a nevus, n (%)</b>				0,011
Melanoma de novo	307 (91,4)	233 (89,3)	74 (98,7)	
Melanoma asociado a nevus	29 (8,6)	28 (10,7)	1 (1,3)	
Sin datos	232	194	38	
<b>Biopsia del ganglio centinela, n (%)</b>				0,256
Linfadenectomía directa	17 (3,2)	16 (3,8)	1 (0,9)	
No indicada	102 (19,2)	76 (17,9)	26 (24,3)	
Biopsia no realizada	94 (17,7)	77 (18,1)	17 (15,9)	
Biopsia realizada	319 (60,0)	256 (60,2)	63 (58,9)	
Sin datos	36	30	6	
<b>Estado de la biopsia selectiva de ganglio centinela, n (%).</b>				0,012
Afectados	93 (27,6)	82 (30,7)	11 (15,7)	
No afectados	244 (72,4)	185 (69,3)	59 (84,3)	
Sin datos	231	188	43	

AJCC: American Joint Committee on Cancer; RIC: rango intercuartílico.

<sup>a</sup> Prueba de  $\chi^2$  de Pearson; prueba de suma de rangos de Wilcoxon; prueba exacta de Fisher.

243 significativas en cuanto al número de casos invasivos cuando  
244 se compararon los tumores de pie y mano (80,8% frente a  
245 69,8%;  $p = 0,003$ ). En total, 42 pacientes (5,7%) presentaban  
246 melanomas primarios múltiples, mientras que solo 3 pacien-  
247 tes de esta cohorte desarrollaron más de un melanoma acral.  
248 Además, los melanomas de los pies presentaban un mayor  
249 porcentaje de melanoma asociado a nevus frente al grupo de  
250 melanomas de las manos (15,9% frente a 0,01%;  $p < 0,001$ ).

### Características histopatológicas de los melanomas invasivos

251 En cuanto a los melanomas invasivos, el grupo de melanomas  
252 de las manos tenía un mayor porcentaje de melanomas en  
253 estadios I y II (83,2% frente a 69,2%;  $p = 0,014$ ). La mediana  
254 del Breslow de la serie fue de 2,7 mm (RIC: 1,3-5,0), con  
255 el grupo de melanomas localizados en el pie con una mayor  
256

profundidad de Breslow (2,8 mm; RIC: 1,3-5,0 vs. 2,0 mm; RIC: 1,0-4,2;  $p=0,021$ ). La ulceración estaba presente en el 47,7% de todos los casos. No se detectaron diferencias significativas entre el melanoma acral de la mano y el del pie. La distribución de los subtipos histológicos fue del 88,4% para el MLA y del 11,6% para el MN, sin que se registraran diferencias entre el melanoma acral de la mano y del pie. Los del pie presentaron un mayor porcentaje de melanomas asociados a nevus que el grupo de los localizados en la mano (10,7 vs. 1,3%;  $p=0,011$ ). En cuanto a los pacientes en el estadio III, observamos que 93 pacientes (64,1%) fueron diagnosticados mediante una BSGC y 52 casos (35,9%) por una enfermedad locorregional visible en el momento del diagnóstico. La BSGC se realizó en 319 casos (60%) con afectación en 93 casos (27,6%). Se observó una diferencia estadísticamente significativa en el estado de la BSGC con un mayor número de BSGC positivos en el grupo de melanomas del pie (30,7% frente a 15,7%;  $p=0,012$ ).

### Análisis de supervivencia

En general, la tasa de SEM a 5 años fue del 71,5% (IC 95%: 67,4-75,8). Estas tasas de supervivencia fueron del 69,1% (IC 95%: 64,6-74,0) para el grupo del pie y del 81,2% (IC 95%: 73,1-90,2) para el grupo de melanomas de la mano. En general, la tasa de SLR a 5 años fue del 61,8% (IC 95%: 57,5-66,5); 59,5% (IC 95%: 54,6-64,8) para el grupo del pie y de 70,9% (IC 95%: 61,4-81,6) para el grupo de melanomas de la mano. Las curvas de Kaplan-Meier mostraron que los melanomas localizados en el pie presentaban tasas de SEM ( $p=0,019$ ) y de SLR ( $p=0,011$ ) estadísticamente significativas inferiores a las de los melanomas de la mano. En esta serie, ningún paciente con melanoma *in situ* falleció por causas relacionadas con el melanoma. Los resultados se muestran en la figura 1.

El análisis univariante de regresión logística de Cox del SEM mostró que la localización del melanoma en el pie, la edad de aparición más tardía, el sexo masculino, la profundidad de Breslow más gruesa, la presencia de ulceración y el subtipo de melanoma nodular se asociaban a un peor pronóstico.

El análisis multivariante de regresión logística de Cox confirmó que una edad de aparición más tardía ( $>75$  años; HR: 1,61; IC 95%: 1,05-2,46;  $p=0,030$ ) y una profundidad de Breslow más gruesa ( $>1,0$ -2 mm; HR: 5,85; IC 95%: 1,76-19,45;  $p=0,004$ ;  $>2,0$ -4 mm; HR: 11,18; IC 95%: 3,41-36,70;  $p<0,001$ ;  $>4$  mm; HR: 14,20; IC 95%: 4,28-47,06;  $p<0,001$ ) fueron predictores independientes de peor SEM.

El análisis multivariante de regresión logística de Cox confirmó que una edad de inicio más avanzada ( $>75$  años; HR: 1,61; IC 95%: 1,05-2,46;  $p=0,030$ ) y una profundidad de Breslow más gruesa ( $>1,0$ -2 mm; HR: 5,85; IC 95%: 1,76-19,45;  $p=0,004$ ;  $>2,0$ -4 mm; HR: 11,18; IC 95%: 3,41-36,70;  $p<0,001$ ;  $>4$  mm; HR: 14,20; IC 95%: 4,28-47,06;  $p<0,001$ ) fueron predictores independientes de peor SEM.

En cuanto a la SLR, la tasa global de la SLR a 5 años fue del 61,8% (IC 95%: 57,5-66,5) con tasas de SLR a 5 años del 59,5% (IC 95%: 54,6-64,8) para el grupo del pie y del 70,9% (IC 95%: 61,6-81,6) para el grupo de melanomas de la mano.

El análisis de regresión logística de Cox univariante mostró que la localización del melanoma en el pie, la mayor

profundidad del Breslow, la presencia de ulceración y el subtipo de melanoma nodular se asociaban a una peor SLR. Sin embargo, los modelos de regresión multivariante hallaron que solo la profundidad del Breslow ( $>1,0$ -2 mm; HR: 3,91; IC 95%: 1,62-9,45;  $p=0,002$ ;  $>2,0$ -4 mm; HR: 7,68; IC 95%: 3,23-18,29;  $p<0,001$ ;  $>4$  mm; HR: 10,12; IC 95%: 4,19-24,41;  $p<0,001$ ) y la presencia de ulceración (HR: 1,57; IC 95%: 1,11-2,22;  $p=0,011$ ) fueron factores de riesgo independientes de la SLR.

Los datos asociados a los modelos de regresión de Cox univariantes y multivariantes para la SEM y la SLR se muestran en la tabla 3.

En cuanto al patrón de recurrencia, la mediana del tiempo transcurrido hasta la metástasis índice fue de 1,74 años (IQR: 1,48-2,17) (fig. 2). La mayoría de los pacientes (81,7%) que recurrieron desarrollaron la primera metástasis en los primeros 4 años de seguimiento.

Un total de 202 pacientes (27,7%) desarrollaron recidivas tras un seguimiento medio de 100 meses.

La localización más frecuente de las recidivas fue locorregional ( $n=121$ ; 59,9%), mientras que 81 pacientes (40,1%) desarrollaron metástasis a distancia.

En cuanto a la localización de la metástasis índice, las curvas de Kaplan-Meier mostraron que las metástasis a distancia aparecieron antes que las locorregionales (mediana de tiempo 1,32 años; RIC: 1,12-1,87) frente a 2,14 años RIC: 1,68-2,70;  $p=0,015$ ) (fig. 2). La mayoría de las metástasis a distancia fueron pulmonares (34,6%), seguidas de las hepáticas (13,6%), asociadas al sistema nervioso central (12,3%) y linfáticas a distancia (12,3%). La distribución de la metástasis índice se ilustra en la figura 3.

### Discusión

Por lo que sabemos, el presente estudio retrospectivo de 20 años sobre el melanoma acral en Europa es la mayor serie jamás realizada en una población predominantemente blanca.

El melanoma en las regiones acrales afecta a todas las poblaciones del mundo. Sin embargo, representa un número significativo de casos (del 20% al 70%) en países con una menor incidencia de melanoma relacionado con el sol, como los de las regiones asiáticas, africanas e hispanoamericanas<sup>8,16-19</sup>. Dada su importancia, la mayoría de los estudios sobre el melanoma acral se centran en poblaciones no caucásicas.

El melanoma acral es una entidad poco frecuente con peculiaridades distintivas asociadas a un peor pronóstico frente al melanoma cutáneo encontrado en otras localizaciones<sup>2,6,10,11,20,21</sup>. Este pronóstico adverso se ha atribuido a varios factores, como ya se ha mencionado. En nuestra cohorte, un número significativo de casos se diagnosticó con una profundidad de Breslow más gruesa, una alta prevalencia de ulceración y estadios avanzados, al igual que en la mayoría de los estudios<sup>2,6,10-12,21,22</sup>. Cabe destacar que el 21,9% de nuestra cohorte se diagnosticó con enfermedad no localizada en estadios de la 8.ª edición de la AJCC (estadios III y IV), lo que coincide con otras series<sup>6,21,23</sup>. Este porcentaje de estadios no localizados es considerablemente superior al de las series de melanomas no acrales<sup>11</sup>. Además, el melanoma acral se asocia a una edad más avan-

**Tabla 3** Análisis univariante y multivariante de regresión de Cox de la supervivencia específica del melanoma (SEM) y la supervivencia libre de recaída (SLR)

	SEM		SLR	
	HR (univariable)	HR (multivariable)	HR (univariable)	HR (multivariable)
<i>Localización</i>				
Pie	•	•	•	•
Mano	0,59 (0,37-0,92; $p=0,020$ )	0,70 (0,44-1,12; $p=0,139$ )	0,59 (0,39-0,89; $p=0,012$ )	0,72 (0,47-1,09; $p=0,119$ )
<i>Edad (terciles)</i>				
<58,3	•	•	•	•
58,3-75	1,64 (1,08-2,48; $p=0,019$ )	1,43 (0,94-2,18; $p=0,099$ )	1,29 (0,90-1,86; $p=0,166$ )	1,03 (0,71-1,49; $p=0,882$ )
>75	2,02 (1,33-3,06; $p=0,001$ )	1,61 (1,05-2,46; $p=0,030$ )	1,40 (0,96-2,02; $p=0,077$ )	1,17 (0,81-1,70; $p=0,410$ )
<i>Sexo</i>				
Hombre	•	•	•	•
Mujer	1,58 (1,17-2,15; $p=0,003$ )	1,28 (0,94-1,76; $p=0,122$ )	1,29 (0,97-1,72; $p=0,075$ )	1,03 (0,77-1,39; $p=0,819$ )
<i>Breslow</i>				
≤1,0 mm	•	•	•	•
>1,0-2 mm	5,31 (1,85-15,21; $p=0,002$ )	5,85 (1,76-19,45; $p=0,004$ )	3,41 (1,57-7,41; $p=0,002$ )	3,91 (1,62-9,45; $p=0,002$ )
>2,0-4 mm	11,95 (4,32-33,10; $p<0,001$ )	11,18 (3,41-36,70; $p<0,001$ )	7,81 (3,74-16,31; $p<0,001$ )	7,68 (3,23-18,29; $p<0,001$ )
>4 mm	17,77 (6,51-48,50; $p<0,001$ )	14,20 (4,28-47,06; $p<0,001$ )	11,44 (5,54-23,61; $p<0,001$ )	10,12 (4,19-24,41; $p<0,001$ )
<i>Ulceración</i>				
Ausente	•	•	•	•
Presente	2,94 (2,11-4,10; $p<0,001$ )	1,37 (0,94-1,99; $p=0,100$ )	3,14 (2,31-4,27; $p<0,001$ )	1,57 (1,11-2,22; $p=0,011$ )
<i>Subtipo histológico</i>				
Lentiginoso acral	•	•	•	•
Nodular	2,08 (1,42-3,07; $p<0,001$ )	1,22 (0,81-1,84; $p=0,348$ )	1,52 (1,02-2,27; $p=0,040$ )	0,86 (0,57-1,31; $p=0,490$ )

AJCC: American Joint Committee on Cancer; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; T: tumor.

02

Q1

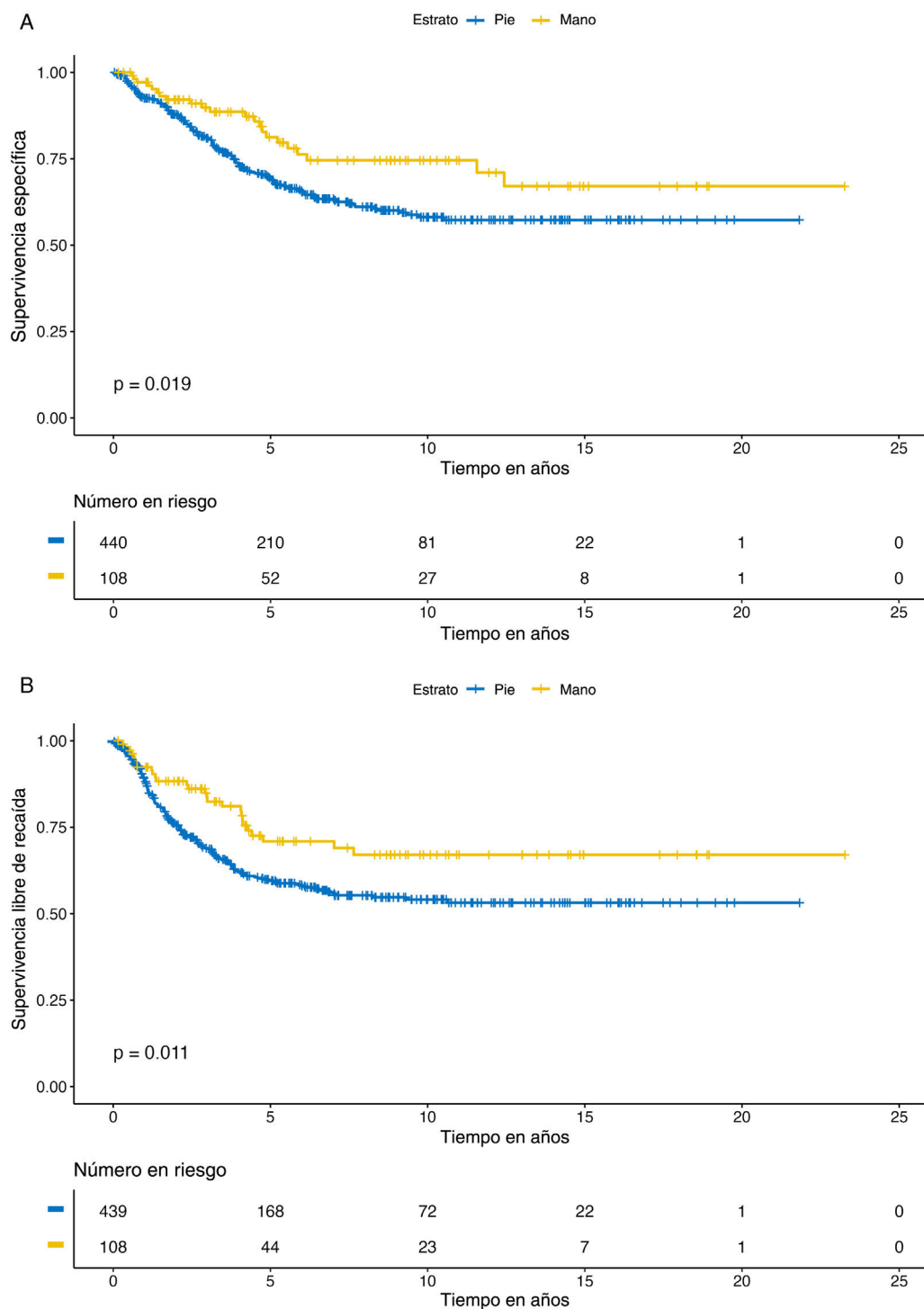
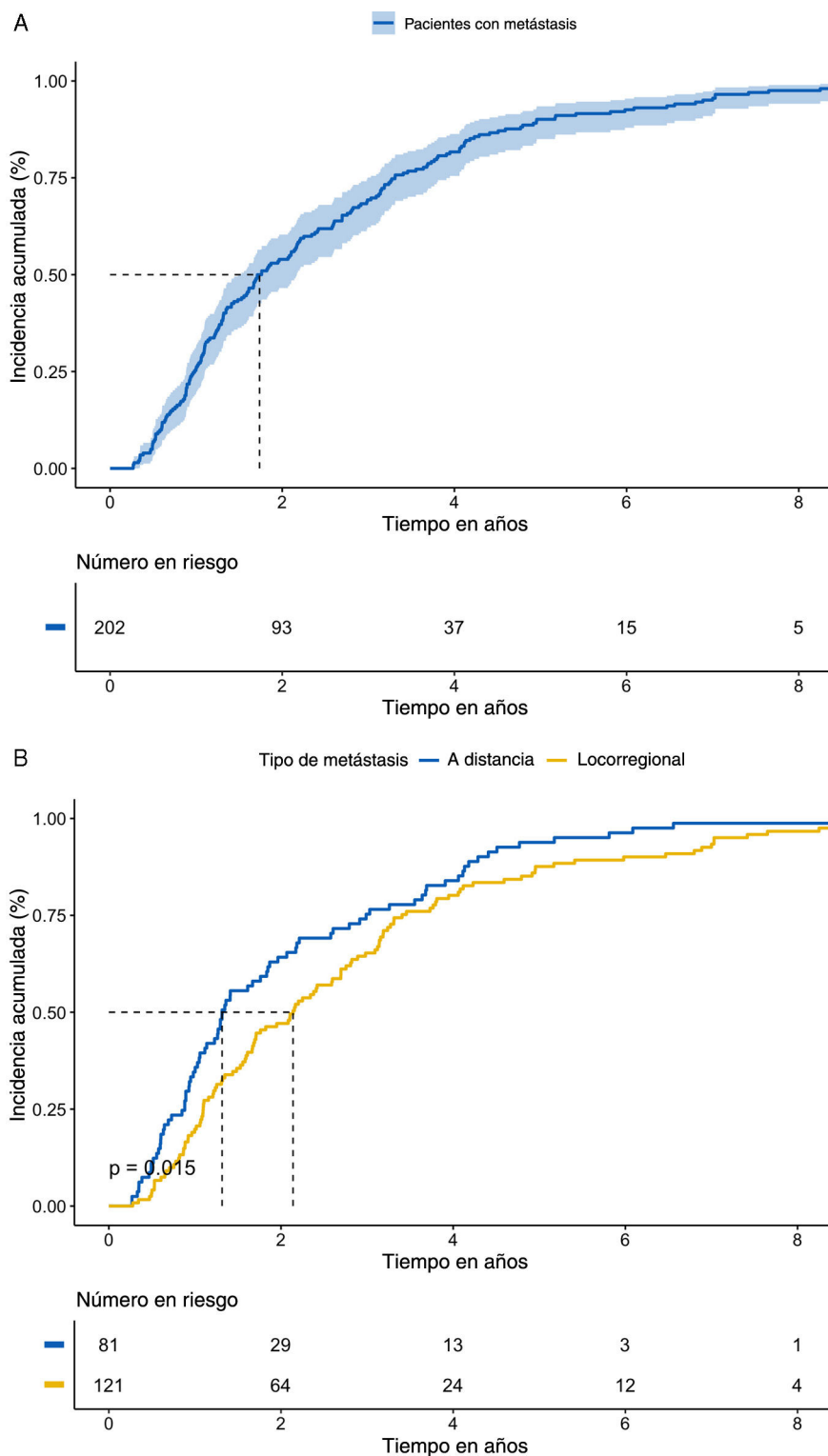


Figura 1 Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia específica del melanoma (A) y la supervivencia libre de recaída (B).

375 zada y la mayoría de los casos se producen en los pies,  
376 como ya hemos visto<sup>2,6,10-12,20,22,24</sup>. Estos hallazgos indican  
377 de forma colectiva un retraso notable en el diagnóstico,  
378 atribuido predominantemente a la localización menos llama-  
379 tiva de los melanomas, como los pies, un factor que es  
380 pertinente en poblaciones de edad avanzada, como han pro-  
381 puesto otros autores<sup>2,4,10</sup>. En general, entre el 20% y el 30%  
382 de los melanomas se originan a partir de un nevus melanocí-  
383 tico precursor<sup>25-27</sup>. Los melanomas asociados a un nevus se

384 han relacionado con una edad más temprana en el momento  
385 del diagnóstico, un mayor número de nevos, melanomas más  
386 finos y localizaciones corporales expuestas al sol de forma  
387 intermitente, como el tronco. Histopatológicamente, des-  
388 arrollan MES y albergan mutaciones de *BRAF*<sup>25-27</sup>. Llama la  
389 atención que en nuestra población la prevalencia de mel-  
390 anomas asociados a nevus fuera solo del 1% en el grupo de  
391 melanomas localizados en las manos y del 16% en el grupo  
392 de melanomas en los pies, lo que podría explicarse por la





**Figura 2** Patrones de recurrencia. Curvas de Kaplan-Meier de tiempo hasta la metástasis índice (A) y tipo de metástasis índice (B).

393 relativa mayor edad de la población de la cohorte, la ausencia de MES y la baja incidencia de mutaciones en *BRAF* que  
 394 suelen asociar los melanomas acrales. Además, algunos estudios sobre el MLA han indicado que estos melanomas tienden  
 395 a producirse en zonas de las manos y de los pies propensas al estrés mecánico<sup>22,28-31</sup>. La presión, los traumatismos y el  
 396  
 397  
 398

estrés físico en los pies podrían desempeñar un papel en la patogenia de los melanomas asociados a nevus y explicar las  
 399 diferencias entre el grupo de melanomas de las manos y el de los pies.  
 400  
 401  
 402

El subtipo histológico y la localización del melanoma han sido objeto de debate en cuanto a su impacto en  
 403  
 404

Q1

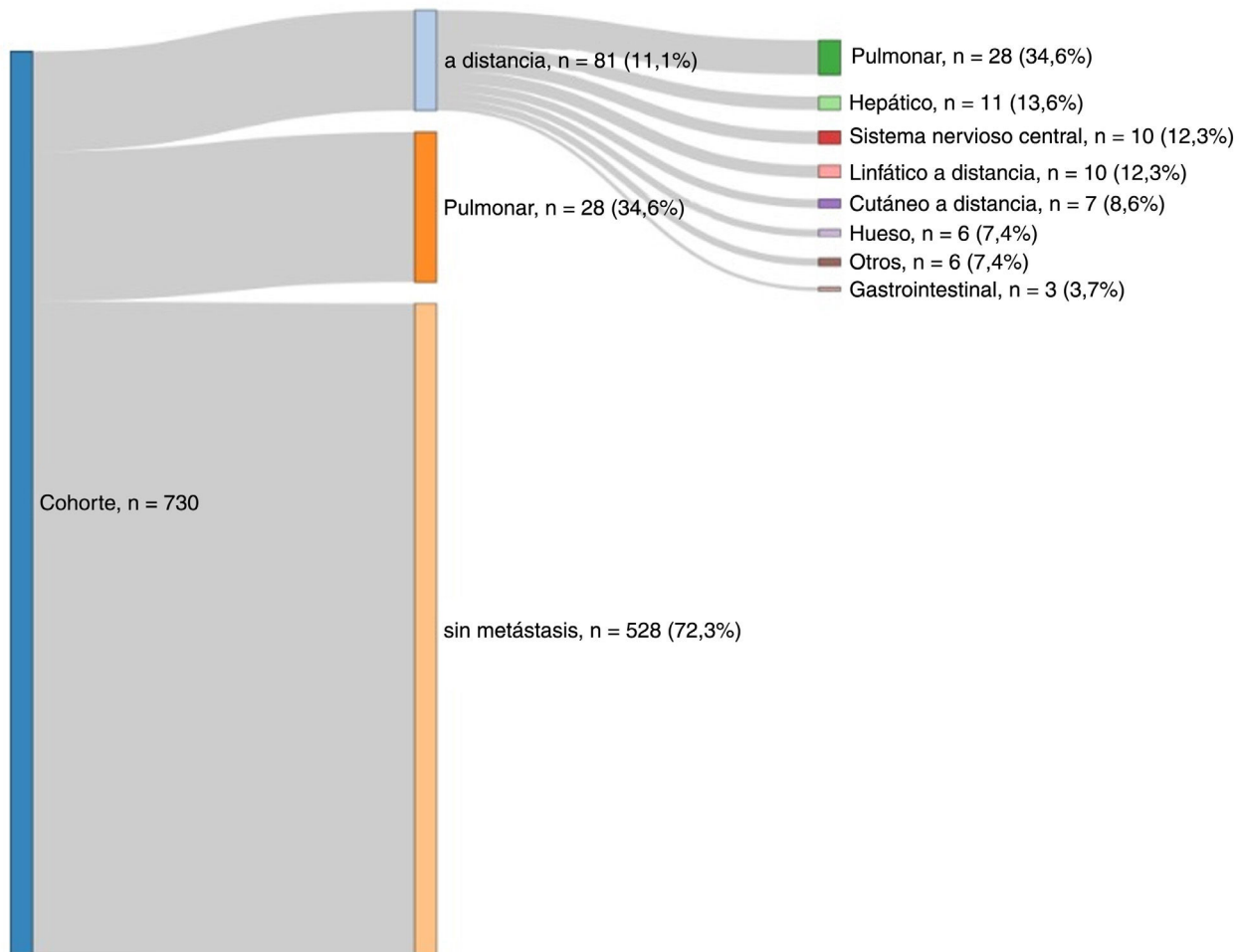


Figura 3 Diagrama de Sankey que muestra la distribución de la metástasis índice.

405 el pronóstico. Algunos estudios señalan que la localiza- 431  
 406 ción del melanoma acral o el MLA se asocia a un peor 432  
 407 pronóstico<sup>2,6,10,11,20,21</sup>, mientras que otros indican que su 433  
 408 pronóstico es similar al de otros subtipos y localizaciones 434  
 409 de melanoma<sup>4,12,22-24,32,33</sup>. En nuestra serie, al comparar los 435  
 410 melanomas de las manos y de los pies, observamos que los de 436  
 411 los pies presentaban profundidades de Breslow más gruesas, 437  
 412 una afectación más prevalente de la BSGC y peores estadios 438  
 413 de la 8.ª edición de la AJCC. Sin embargo, la localización 439  
 414 del melanoma y su subtipo histopatológico no se asociaron 440  
 415 a un peor pronóstico en términos de la SEM o la SLR. Una 441  
 416 profundidad de Breslow más gruesa y una edad de aparición 442  
 417 más tardía (>75 años) fueron los únicos factores pronósticos 443  
 418 independientes para la SEM, mientras que una profundidad 444  
 419 de Breslow más gruesa y la ulceración fueron factores de 445  
 420 riesgo independientes para la SLR. 446

421 Estudios anteriores señalan que podría haber diferencias 447  
 422 en la dinámica de la diseminación metastásica entre el mel- 448  
 423 anoma acral y el no acral, en particular en lo que respecta 449  
 424 a las tasas más elevadas tanto de recidiva como de metás- 450  
 425 tasis a distancia en el melanoma acral<sup>2,6,10,12,34-43</sup>. Además, 451  
 426 se ha informado de que los factores de riesgo de metás- 452  
 427 tasis linfáticas o hematógenas pueden variar<sup>44,45</sup>, cuando 453  
 428 se ha informado de profundidades de Breslow más gruesas 454  
 429 como factor predictivo de metástasis hematógenas<sup>45</sup>. Ade- 455  
 430 más, los pacientes con estadios más tempranos desarrollaron 456

431 recaídas más tarde que los que presentaban estadios más 432  
 433 avanzados, lo que se observó claramente en las metástas- 434  
 435 is a distancia<sup>42,46,47</sup>. En nuestra investigación, observamos 436  
 437 una elevada tasa de recaídas del melanoma con predominio 438  
 439 de las metástasis locorregionales; sin embargo, una pro- 440  
 441 porción significativa de casos también desarrolló metástasis 442  
 443 a distancia. Cabe destacar que las metástasis a distancia 444  
 445 aparecieron antes que las locorregionales y lo hicieron en 446  
 447 un periodo de tiempo más corto que en otras series publi- 448  
 449 cadas hasta la fecha<sup>42,48-50</sup>, lo que podría explicarse por 449  
 450 la mayor profundidad del Breslow descrita en el estudio, 451  
 452 lo que conlleva un mayor riesgo de metástasis a distancia 453  
 454 y más tempranas. Hasta donde sabemos, no existen otros 455  
 456 estudios específicos sobre este fenómeno en series de mel- 456  
 anoma acral. Estas observaciones subrayan la complejidad y 456  
 variabilidad del comportamiento metastásico de los mel- 456  
 anomas y ponen de relieve la importancia de utilizar pruebas 456  
 de imagen diagnósticas de manera rutinaria para detectar 456  
 recidivas o metástasis asintomáticas en los primeros 3-5 456  
 años tras el diagnóstico, en función del riesgo de recaída, 456  
 según las guías del National Comprehensive Cancer Network 456  
 (NCCN)<sup>51</sup>.

Este estudio tiene las limitaciones inherentes a su diseño 453  
 retrospectivo. Sin embargo, los datos se recogieron de forma 454  
 prospectiva y multicéntrica. No contamos con la información 455  
 en algunos puntos significativos, como son la localización 456

exacta en las zonas acrales, los factores socioeconómicos, los estudios genéticos de los tumores y los márgenes obtenidos en los procedimientos quirúrgicos tras el diagnóstico del melanoma. En el caso de las recidivas, no exploramos si estos pacientes desarrollaron metástasis sincrónicas o a distancia posteriores en pacientes que inicialmente presentaban metástasis locorregionales. Debido a la heterogeneidad de los procedimientos quirúrgicos y las terapias sistémicas a lo largo de 2 décadas, no profundizamos en los resultados en función de las terapias recibidas.

En conclusión, presentamos el mayor estudio jamás realizado sobre melanomas acrales en una población predominantemente caucásica. Se diagnosticó un número significativo de casos con profundidad de Breslow gruesa, alta prevalencia de ulceración, estadios avanzados y baja prevalencia de melanomas asociados a nevus. Los melanomas originados en los pies se detectaron más tarde, estaban más asociados a nevus, presentaban una mayor proporción del subtipo nodular y estadios más avanzados de la 8.<sup>a</sup> edición de la AJCC que los originados en la mano. La mayor profundidad de Breslow y la edad de aparición más tardía fueron factores pronósticos independientes para el SEM, mientras que la mayor profundidad del Breslow y la ulceración fueron factores de riesgo independientes para la SLR. La localización del melanoma y el subtipo histopatológico no se asociaron a un peor pronóstico. Las recidivas fueron un hallazgo frecuente, con metástasis a distancia que aparecieron antes que las recidivas locorregionales, lo que subraya la importancia del seguimiento exhaustivo y de las pruebas de imagen rutinarias para detectar las recidivas asintomáticas.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Carrera C, Puig-Butille JA. Clinical, epidemiological, and molecular heterogeneity in acral melanoma. *J Invest Dermatol.* 2018;138:254-5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2017.09.027>.
- Carrera C, Gual A, Díaz A, Puig-Butillé JA, Noguès S, Vilalta A, et al. Prognostic role of the histological subtype of melanoma on the hands and feet in Caucasians. *Melanoma Res.* 2017;27:315-20, <http://dx.doi.org/10.1097/CMR.0000000000000340>.
- Haugh AM, Zhang B, Quan VL, Garfield EM, Bublely JA, Kudalkar E, et al. Distinct patterns of acral melanoma based on site and relative sun exposure. *J Invest Dermatol.* 2018;138:384-93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2017.08.022>.
- Teramoto Y, Keim U, Gesierich A, Schuler G, Fiedler E, Tüting T, et al. Acral lentiginous melanoma: A skin cancer with unfavourable prognostic features. A study of the German central malignant melanoma registry (CMMR) in 2050 patients. *Br J Dermatol.* 2018;178:443-51, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.15803>.
- Cho KK, Cust AE, Foo YM, Long GV, Menzies AM, Eslick GD. Metastatic acral melanoma treatment outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Melanoma Res.* 2021;31:482-6, <http://dx.doi.org/10.1097/CMR.0000000000000764>.
- Kolla AM, Vitiello GA, Friedman EB, Sun J, Potdar A, Daou H, et al. Acral lentiginous melanoma: An United States multi-center substage survival analysis. *Cancer Control.* 2021;28, <http://dx.doi.org/10.1177/107327482111053567>, 10732748211053567.
- Bian SX, Hwang L, Hwang J, Ragab O, In GK, Peng D, et al. Acral lentiginous melanoma-population, treatment, and survival using the NCDB from 2004 to 2015. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2021;34:1049-61, <http://dx.doi.org/10.1111/pcmr.12999>.
- Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization classification of cutaneous, mucosal, and uveal melanoma: Detailed analysis of 9 distinct subtypes defined by their evolutionary pathway. *Arch Pathol Lab Med.* 2020;144:500-22, <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2019-0561-RA>.
- Bernardes SS, Ferreira I, Elder DE, Nobre AB, Martínez-Said H, Adams DJ, et al. More than just acral melanoma: The controversies of defining the disease. *J Pathol Clin Res.* 2021, <http://dx.doi.org/10.1002/cjp2.233>. Published online July 2.
- Rex J, Paradelo C, Mangas C, Hilari JM, Fernández-Figueras MT, Ferrándiz C. Management of primary cutaneous melanoma of the hands and feet: A clinicoprognostic study. *Dermatol Surg.* 2009;35:1505-13, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4725.2009.01265.x>.
- Bradford PT, Goldstein AM, McMaster ML, Tucker MA. Acral lentiginous melanoma: Incidence and survival patterns in the United States, 1986-2005. *Arch Dermatol.* 2009;145:427-34, <http://dx.doi.org/10.1001/archdermatol.2008.609>.
- Boriani F, O'Leary F, Tohill M, Orlando A. Acral lentiginous melanoma - misdiagnosis, referral delay and 5 years specific survival according to site. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18:1990-6.
- Puig S, Marcoval J, Paradelo C, Azon A, Bartratló R, Bel S, et al. Melanoma incidence increases in the elderly of Catalonia but not in the younger population: Effect of prevention or consequence of immigration? *Acta Derm Venereol.* 2015;95:422-6, <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-1997>.
- Podlipnik S, Carrera C, Boada A, Richarz N, Marcoval J, Ferreres JR, et al. Incidence of melanoma in Catalonia, España, is rapidly increasing in the elderly population. A multicentric cohort study. *J Clin Med.* 2020;9:3396, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9113396>.
- Segura S, Podlipnik S, Boada A, Martí RM, Sabat M, Yélamos O, et al. Melanoma-specific survival is worse in the elderly: A multicentric cohort study. *Melanoma Res.* 2023;33:532-8, <http://dx.doi.org/10.1097/CMR.0000000000000923>.
- Hudson DA, Krige JE. Melanoma in black South Africans. *J Am Coll Surg.* 1995;180:65-71.
- Chi Z, Li S, Sheng X, Si L, Cui C, Han M, et al. Clinical presentation, histology, and prognoses of malignant melanoma in ethnic Chinese: A study of 522 consecutive cases. *BMC Cancer.* 2011;11:85, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-11-85>.
- Lee HY, Chay WY, Tang MB, Chio MT, Tan SH. Melanoma: Differences between Asian and Caucasian patients. *Ann Acad Med Singap.* 2012;41:17-20.
- Quintella Mendes GL, Koifman S. Socioeconomic status as a predictor of melanoma survival in a series of 1083 cases from Brazil: Just a marker of health services accessibility? *Melanoma Res.* 2013;23:199-205, <http://dx.doi.org/10.1097/CMR.0b013e32835e76f8>.
- Mejbel HA, Torres-Cabala CA, Milton DR, Ivan D, Feldmeyer L, Namikawa K, et al. Prognostic significance of acral lentiginous histologic type in T1 melanoma. *Mod Pathol.* 2021;34:572-83, <http://dx.doi.org/10.1038/s41379-020-0641-x>.
- Bello DM, Chou JF, Panageas KS, Brady MS, Coit DG, Carvajal RD, et al. Prognosis of acral melanoma: A series of 281 patients. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:3618-25, <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-013-3089-0>.
- Jung HJ, Kweon SS, Lee JB, Lee SC, Yun SJ. A clinicopathologic analysis of 177 acral melanomas in Koreans: Relevance of spreading pattern and physical stress. *JAMA Dermatol.* 2013;149:1281-8, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.5853>.

- 583 23. Wada M, Ito T, Tsuji G, Nakahara T, Hagihara A, Furue M, et al. Acral lentiginous melanoma versus other melanoma: A  
584 single-center analysis in Japan. *J Dermatol.* 2017;44:932–8,  
585 <http://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.13834>. 650
- 587 24. Paolino G, Bekkenk MW, Didona D, Eibenschutz L, Richetta AG,  
588 Cantisani C, et al. Is the prognosis and course of acral melano-  
589 ma related to site-specific clinicopathological features? *Eur*  
590 *Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20:842–8. 651
- 591 25. Bosch-Amate X, Podlipnik S, Riquelme-Mc Loughlin C,  
592 Carrera C, Barreiro-Capurro A, García-Herrera A, et al.  
593 Clinicopathological, genetic and survival advantages  
594 of naevus-associated melanomas: A cohort study. *Acta*  
595 *Derm Venereol.* 2021;101:adv00425, [http://dx.doi.org/](http://dx.doi.org/10.2340/00015555-3780)  
596 [10.2340/00015555-3780](http://dx.doi.org/10.2340/00015555-3780). 652
- 597 26. Dessinioti C, Geller AC, Stratigos AJ. A review of  
598 nevus-associated melanoma: What is the evidence?  
599 *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36:1927–36,  
600 <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.18453>. 653
- 601 27. Martín-Gorgojo A, Nagore E. Melanoma arising in a melanocytic  
602 nevus. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2018;109:123–32,  
603 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2017.06.009>. 654
- 604 28. Lee JH, Choi YD, Hwang JH, Shin MH, Yun SJ. Fre-  
605 quency of trauma, physical stress, and occupation  
606 in acral melanoma: Analysis of 313 acral melanoma  
607 patients in Korea. *Ann Dermatol.* 2021;33:228–36,  
608 <http://dx.doi.org/10.5021/ad.2021.33.3.228>. 655
- 609 29. Zhang N, Wang L, Zhu GN, Sun DJ, He H, Luan Q, et al. The  
610 association between trauma and melanoma in the Chinese popu-  
611 lation: A retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*  
612 2014;28:597–603, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.12141>. 656
- 613 30. Arango Abisaad J, Arciniegas Grisales V, Londoño García Á,  
614 Vasquez Trespalacios EM, Jiménez Calfat G, Cuello López JM.  
615 Characteristics of acral lentiginous melanoma according to  
616 location in stress- or non-stress-bearing areas: A retrospective  
617 study of 95 patients. *Actas Dermosifiliogr.* 2022;113:134–40,  
618 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2021.08.006>. 657
- 619 31. Green A, McCredie M, MacKie R, Giles G, Young P, Morton C,  
620 et al. A case-control study of melanomas of the soles and palms  
621 (Australia and Scotland). *Cancer Causes Control.* 1999;10:21–5. 658
- 622 32. Tan KB, Moncrieff M, Thompson JF, McCarthy SW, Shaw  
623 HM, Quinn MJ, et al. Subungual melanoma: A study  
624 of 124 cases highlighting features of early lesions,  
625 potential pitfalls in diagnosis, and guidelines for histo-  
626 logic reporting. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:1902,  
627 <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0b013e318073c600>. 659
- 628 33. Mejbel HA, Torres-Cabala CA, Milton DR, Ivan D,  
629 Nagarajan P, Curry JL, et al. Prognostic signifi-  
630 cance of subungual anatomic site in acral lentiginous  
631 melanoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2021;145:943–52,  
632 <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2020-0308-OA>. 660
- 633 34. Borges de Barros Primo R, Brito Nobre A, Santos BN, Nunes LF,  
634 Fernandes R, Abrão Possik P, et al. Impact of clinical and histo-  
635 pathological characteristics on the disease-free survival of stage  
636 I–II acral melanoma patients. *Int J Dermatol.* 2023;62:1281–8,  
637 <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.16800>. 661
- 638 35. Mervic L. Time course and pattern of metastasis  
639 of cutaneous melanoma differ between men and  
640 women. *PLoS ONE.* 2012;7:e32955, [http://dx.doi.org/](http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0032955)  
641 [10.1371/journal.pone.0032955](http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0032955). 662
- 642 36. Tejera-Vaquero A, Barrera-Vigo MV, Fernández-Canedo I,  
643 Blázquez-Sánchez N, Mendiola-Fernández M, Fernández-Orland  
644 A, et al. Longitudinal study of different metastatic patterns in  
645 the progression of cutaneous melanoma. *Actas Dermosifiliogr.*  
646 2007;98:531–8. 663
- 647 37. Marcoval J, Ferreres JR, Martín C, Gómez S, Penín  
648 RM, Ochoa de Olza M, et al. Patterns of visceral  
649 metastasis in cutaneous melanoma: A descriptive study. *Actas*  
650 *Dermosifiliogr.* 2013;104:593–7, [http://dx.doi.org/](http://dx.doi.org/10.1016/j.adengl.2012.12.006)  
651 [10.1016/j.adengl.2012.12.006](http://dx.doi.org/10.1016/j.adengl.2012.12.006). 652
- 653 38. Von Schuckmann LA, Hughes MCB, Ghiasvand R,  
654 Malt M, van der Pols JC, Beesley VL, et al. Risk  
655 of melanoma recurrence after diagnosis of a high-  
656 risk primary tumor. *JAMA Dermatol.* 2019;155:688–93,  
657 <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.0440>. 658
- 659 39. Hohnheiser AM, Gefeller O, Göhl J, Schuler G, Hohenberger W,  
660 Merkel S. Malignant melanoma of the skin: Long-term follow-  
661 up and time to first recurrence. *World J Surg.* 2011;35:580–9,  
662 <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-010-0859-8>. 659
- 663 40. Meier F, Will S, Ellwanger U, Schlagenhauß B, Schit-  
664 tek B, Rassner G, et al. Metastatic pathways and time  
665 courses in the orderly progression of cutaneous melano-  
666 ma. *Br J Dermatol.* 2002;147:62–70, [http://dx.doi.](http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.04867.x)  
667 [org/10.1046/j.1365-2133.2002.04867.x](http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.04867.x). 664
- 668 41. Leiter U, Meier F, Schitteck B, Garbe C. The natural  
669 course of cutaneous melanoma. *J Surg Oncol.* 2004;86:172–8,  
670 <http://dx.doi.org/10.1002/jso.20079>. 665
- 671 42. Ertekin SS, Podlipnik S, Riquelme-Mc Loughlin C, Barreiro-  
672 Capurro A, Arance A, Carrera C, et al. Initial stage of  
673 cutaneous primary melanoma plays a key role in the pattern and  
674 timing of disease recurrence. *Acta Derm Venereol.* 2021;101,  
675 <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-3832>,  
676 [adv00502](http://dx.doi.org/10.2340/00015555-3832). 666
- 677 43. Vallet A, Oriano B, Mortier L, Dalle S, Dutriaux C, Guil-  
678 lot B, et al. Association of time from primary diagnosis to  
679 first distant relapse of metastatic melanoma with progres-  
680 sion of disease and survival. *JAMA Dermatol.* 2019;155:673–8,  
681 <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.0425>. 667
- 682 44. Calomarde-Rees L, García-Calatayud R, Requena Caba-  
683 llero C, Manrique-Silva E, Traves V, García-Casado  
684 Z, et al. Risk factors for lymphatic and hemato-  
685 genous dissemination in patients with stages I–II  
686 cutaneous melanoma. *JAMA Dermatol.* 2019;155:679–87,  
687 <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.0069>. 668
- 688 45. Berghe AS, Cobzac G, Dindelegan G, Şenilâ SC, Baican CI,  
689 Solomon CM, et al. Risk factors for positive sentinel lymph  
690 node, lymphatic or hematogenous dissemination over time in  
691 patients with cutaneous melanoma. *Exp Ther Med.* 2021;22:730,  
692 <http://dx.doi.org/10.3892/etm.2021.10162>. 669
- 693 46. Tas F, Erturk K. Relapse patterns in patients with local and regio-  
694 nal cutaneous melanoma. *Clin Transl Oncol.* 2019;21:412–9,  
695 <http://dx.doi.org/10.1007/s12094-018-1938-9>. 670
- 696 47. Baade PD, Whiteman DC, Janda M, Cust AE, Neale RE, Smit-  
697 thers BM, et al. Long-term deaths from melanoma according to  
698 tumor thickness at diagnosis. *Int J Cancer.* 2020;147:1391–6,  
699 <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.32930>. 671
- 700 48. Tas F, Erturk K. Recurrence behavior in early-stage cuta-  
701 neous melanoma: Pattern, timing, survival, and influen-  
702 cing factors. *Melanoma Res.* 2017;27:134–9, [http://dx.doi.](http://dx.doi.org/10.1097/CMR.0000000000000332)  
703 [org/10.1097/CMR.0000000000000332](http://dx.doi.org/10.1097/CMR.0000000000000332). 672
- 704 49. Romano E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG, Chapman PB. Site and  
705 timing of first relapse in stage III melanoma patients: Implica-  
706 tions for follow-up guidelines. *J Clin Oncol.* 2010;28:3042–7,  
707 <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.26.2063>. 673
- 708 50. Lee AY, Droppelmann N, Panageas KS, Zhou Q, Ariyan CE, Brady  
709 MS, et al. Patterns and timing of initial relapse in pathologic  
710 stage II melanoma patients. *Ann Surg Oncol.* 2017;24:939–46,  
711 <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-016-5642-0>. 674
- 712 51. Coit DG, Thompson JA, Albertini MR, Barker C, Car-  
713 son WE, Contreras C, et al. Cutaneous melanoma,  
714 version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in  
715 Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17:367–402,  
716 <http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2019.0018>. 675