

Epidemiología del melanoma en la región de O'Higgins durante los años 2012 y 2015

María Eliana Pérez¹, Catalina Bley², Consuelo Cárdenas², Constanza Ramírez²

RESUMEN

Introducción: La incidencia y mortalidad del melanoma maligno (MM) ha aumentado a nivel internacional durante las últimas décadas. En Chile existen escasos registros locales y regionales de cáncer de piel. El objetivo de este trabajo es describir los casos de MM en el Hospital Regional de Rancagua (HRR).

Métodos: Se evaluaron todas las biopsias con diagnóstico de MM del HRR entre los años 2012-2015. Se registraron variables demográficas, clínicas e histológicas. Se excluyeron segundas biopsias y metástasis.

Resultados: Se identificaron 48 biopsias de MM, 54% fueron hombres. La mediana de edad al diagnóstico fue de 61,5 años. La distribución de la localización fue: 34% extremidades inferiores (EEII), 25% dorso, 25% cara-cuello y 15% extremidades superiores (EESS). La localización más frecuente en hombres fue cara-cuello (35%) y en las mujeres EEII (38%). El subtipo histológico más frecuente fue: extensión superficial (48%), seguido de nodular (30%), in-situ (20%) y acral lentiginoso (2%). En hombres predominó extensión superficial y nodular (42%) mientras que in-situ sólo se observó en el 16%. En mujeres el 55% fue extensión superficial, seguido de in-situ con 23%. El Breslow de los MM infiltrantes fue: 34% <1mm, 26% 1- 2mm, 17% 2-4mm y 23% >4mm. En hombres 26% fue <1mm mientras que en las mujeres el 44%.

Conclusión: Esta es una primera aproximación para evaluar la epidemiología del MM en la sexta región. Los pocos casos encontrados hacen suponer un subdiagnóstico. Se debe continuar trabajando para mejorar el registro y generar estrategias para prevención y diagnóstico precoz.

Palabras clave: cáncer de piel; melanoma; epidemiología; prevalencia.

SUMMARY

Introduction: The incidence and mortality of malignant melanoma (MM) has increased over the last decades worldwide. In Chile there are few local and regional registries of skin cancer. In the O'Higgins region, the epidemiology of MM is unknown. The aim of this study is to describe the cases of MM in Rancagua Regional Hospital (RRH).

Methods: All MM biopsies from RRH were evaluated between 2012-2015. Demographic, clinical and histological characteristics were recorded. Second biopsies and metastases were excluded.

Results: Forty-eight biopsies were evaluated, 54% were from male patients. The mean age at diagnosis was 62.1 years. The most frequent location of MM was 34% in lower extremities, 25% in the back, 25% in face and neck and 15% upper extremities. The most frequent site in men was face and neck (35%) and in women lower extremities (38%). The most frequent histological subtype was superficial extension (48%), followed by nodular (30%), in-situ (20%) and acral lentiginous (2%). In men, superficial extension and nodular (42%) were the most frequent and In-situ was present only in 16%, in women predominated superficial extension (55%) followed by in-situ (23%). The Breslow of the invasive MM was: 34% <1mm, 26% 1-2mm, 17% 2-4mm and 23% >4mm. In men 26% was <1mm and in women 44%.

Conclusion: This is a first approximation to describe the epidemiology of MM in the O'Higgins region. The few cases found make us suspect underdiagnosis. An improvement in MM registry will serve to generate strategies for prevention and early diagnosis.

Key words: skin cancer; melanoma; epidemiology; prevalence.

¹Programa de Magister en Epidemiología. Departamento de Epidemiología y Salud Pública. Universidad de los Andes. Santiago, Chile

²Dermatóloga, Servicio de Dermatología Hospital Regional de Rancagua. Rancagua, Chile

Correspondencia: M^a Eliana Pérez. Correo electrónico: meperez@miuandes.cl, Teléfono: +56 9 9436 0146 Dirección: Marco Polo 1090, Las Condes. Las Condes, Santiago. Código Postal: 7550461.

El cáncer de piel es la neoplasia más frecuente en la población de raza blanca. De acuerdo con la Skin Cancer Foundation uno de cada seis norteamericanos desarrollará cáncer de piel durante su vida.¹ El melanoma maligno (MM) constituye el tercer tipo más frecuente de cáncer de piel y presenta una letalidad significativamente mayor que los no melanoma,² aproximadamente el 75% de las muertes por cáncer de piel son a causa de MM.³ Su incidencia a nivel mundial, publicada en el último informe de GLOBOCAN del año 2012, fue de 232.000 nuevos casos con una tasa de 3.0 por 100.000 habitantes, variando desde 0.1 en Asia hasta 35.1 en Australia y Nueva Zelanda. Su mortalidad fue de 0.7 por 100.000 habitantes.⁴ Varias publicaciones nacionales e internacionales han reportado un aumento progresivo de la incidencia del MM.^{1,5-7} Analizando la situación regional, GLOBOCAN estimó una incidencia de 2.5 por 100.000 habitantes para Sudamérica, reportándose incidencias mayores en Brasil y Argentina.⁴

En Chile son escasos los datos de incidencia de MM, existiendo sistemas de vigilancia regionales únicamente en Valdivia, Bío-Bío y Antofagasta. GLOBOCAN en su informe del año 2012, estimó la tasa cruda de incidencia para Chile en 1.9 por 100.000 habitantes (1.6 por 100.000 habitantes en hombres y 2.2 por 100.000 habitantes en mujeres), es importante señalar que solo se utilizó el registro de Valdivia con un porcentaje de cobertura de la población de tan solo 2.2%.⁴ Diferentes servicios de Dermatología han publicado estudios epidemiológicos de tasas de incidencia de MM a lo largo de los años, Torres *et al*⁸ mostró una incidencia de 0.55 por 100.000 habitantes en Ñuble el año 1987, Moreno *et al*⁹ reportó la incidencia del Hospital Regional de Valdivia entre los años 1995 y 2000 con una tasa de 1.8 por 100.000 habitantes. En el servicio de salud de Aconcagua se reportó una incidencia de 0.75 por 100.000 habitantes entre los años 1999 y 2001,¹⁰ de la misma forma Iribarren *et al*¹¹ publicó la incidencia en la región de Coquimbo entre los años 1997 y 2003 con una tasa de 0.99 por 100.000 habitantes. La tasa de incidencia más alta es la que refleja la realidad de los hospitales públicos de la Región

Metropolitana en la década de los 90 con una tasa de 3.52 por 100.000 habitantes publicado por la Zemelman *et al* el año 2003.¹²

A la fecha no se han encontrado estudios epidemiológicos de MM en la sexta región, la cual se caracteriza por tener actividad económica agrícola y forestal¹³ lo que implica una alta exposición a la Radiación Ultravioleta (RUV), principal factor de riesgo para este tipo de cáncer.¹⁴ Es por este motivo que nuestro objetivo es describir la epidemiología de esta enfermedad a partir de las biopsias con diagnóstico de MM entre el año 2012 y 2015 en el Hospital Regional de Rancagua (HRR).

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio descriptivo en base a los registros de biopsias clínicas de la unidad de anatomía patológica del HRR entre los años 2012 y 2015.

PUNTOS CLAVE

En Chile sólo existen escasos registros locales y regionales de melanoma maligno. Se pretende describir la epidemiología del melanoma en la sexta región entre el año 2012 a 2015 y así, mejorar el registro y generar estrategias para un prevención y diagnóstico precoz.

Se analizaron todas las biopsias con diagnóstico de MM procesadas en el laboratorio histopatológico del HRR. Dado que este es el único hospital de la región que cuenta con servicio de Dermatología, lo que lo convierte en un centro de referencia regional.

Se incluyeron todas las biopsias de aquellos en que su registro fueran mayores de 18 años con diagnóstico histológico de MM, incluyéndose solo la biopsia de tumor primario. Se excluyeron segundas biopsias, ampliaciones y metástasis para evitar la duplicación de información. Se consideraron como nuevos casos los segundos primarios de pacientes con diagnóstico previo de MM.

Se registraron las variables sociodemográficas (sexo, edad y año de diagnóstico), clínicas (localización anatómica) y patológicas (subtipo histológico y espesor).

Se utilizó estadística descriptiva con cálculo de medianas y rango intercuartil (RIC) para las variables continuas y porcentaje y frecuencia para las variables categóricas. Las variables categóricas se compararon utilizando test Chi-cuadrado y las continuas el test estadístico de

Gráfico 1
Distribución del sexo de la Muestra.

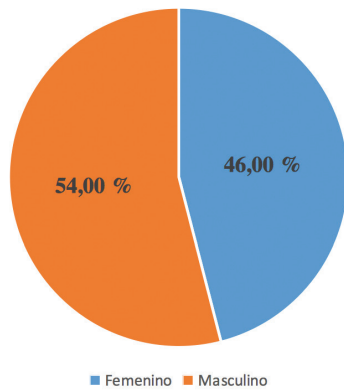


Gráfico 2
Edad de diagnóstico según sexo, con mediana y Rangos Inter-cuartílicos (RIC).

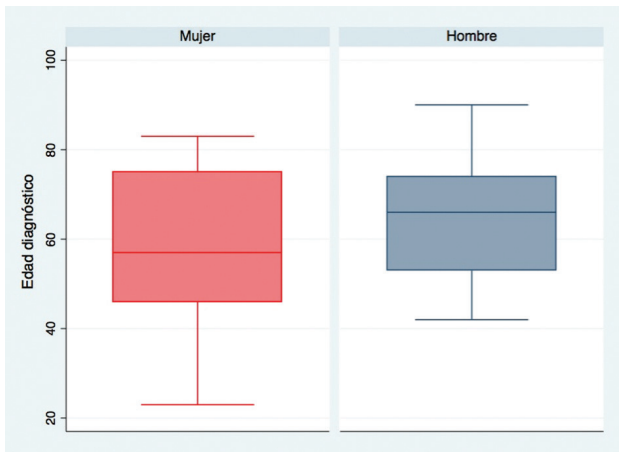
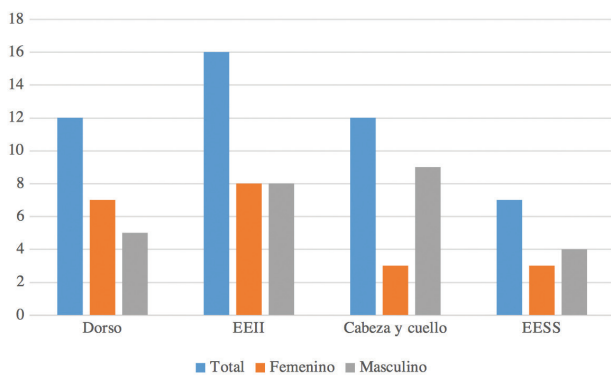


Gráfico 3
Distribución de localización al diagnóstico en el total de la muestra y por sexo.



Mann-Whitney. Se utilizó un nivel de significancia de 0,05 y se realizó el análisis estadístico utilizando el programa STATA ¹³® (StataCorpLP, Texas, USA). Del INE y Censo se obtuvo la población por año y por sexo para construir una tasa de incidencia de MM en la región de O'Higgins.

RESULTADOS

Durante el período estudiado se evaluaron 50 biopsias, de las cuales se excluyeron dos dado que correspondían a metástasis. Del total de 48 pacientes, 26 pacientes (54%) correspondieron a hombres y 22 (46%) a mujeres. (Gráfico 1).

La mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 61,5 años (RIC: 52-74,5), con un mínimo de 23 y un máximo de 90 años. En los hombres la mediana de edad al diagnóstico fue de 66 años (RIC:53-74) y en las mujeres 57 años (RIC:46-75). No hubo diferencia estadísticamente significativa en la edad de diagnóstico entre ambos sexos(p=0,16). (Gráfico 2).

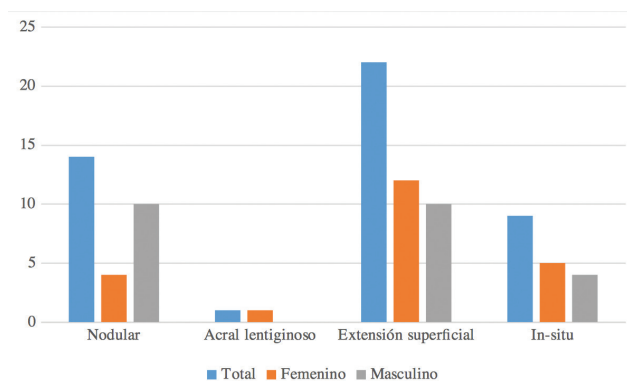
En cuanto a la localización, el 34% se encontró en las extremidades inferiores (EEII) (16 pacientes), el 25% en dorso (12 pacientes), 25% en cara y cuello (12 pacientes) y 15% en las extremidades superiores (EESS) (7 pacientes). Al analizar por género, la localización más frecuente del MM en hombres fue cabeza y cuello (35%), seguido de EEII (31%), dorso (19%) y EESS (15%), mientras que en las mujeres la localización más frecuente fue en las EEII (38%), seguido del dorso (33%) y por último EESS y cabeza y cuello con un 14% cada uno. (Gráfico 3).

El subtipo histológico más frecuente correspondió a extensión superficial (48%), seguido de nodular (30%), in-situ (20%) y acral lentiginoso (2%). En los hombres el subtipo histológico más frecuente fue extensión superficial junto con nodular, cada uno con 42% de los pacientes, mientras que el 16% fue in-situ. En las mujeres en el 55% se observó extensión superficial, seguido de in-situ (23%), nodular (18%) y acral lentiginoso (5%). (Gráfico 4).

Para el análisis del Breslow en los MM infiltrantes (80% de las biopsias estudiadas), se categorizaron como Breslow <1mm, entre 1 a 2mm, entre 2 a 4mm y >4mm. Del total de las biopsias con diagnóstico de MM infiltrante estudiadas, el 34% presentó Breslow <1mm, 26% entre

Gráfico 4

Distribución del subtipo histológico al diagnóstico en el total de la muestra y por sexo



1 a 2mm, 17% entre 2 a 4mm y 23% Breslow >4mm. Al analizar por género, en los hombres se observó una distribución bastante homogénea, con un 26% en cada una de las tres primeras categorías (<1mm, entre 1 a 2mm y entre 2 a 4 mm) y un 22% en la categoría Breslow >4mm. En el grupo de las mujeres el 44% presentó un Breslow <1mm, un 25% Breslow entre 1 y 2mm, el 6% entre 2 y 4mm y el 25% un Breslow >4mm. Al analizar la relación entre nivel de Breslow y sexo no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre estas variables ($p=0,411$). (Gráfico 5).

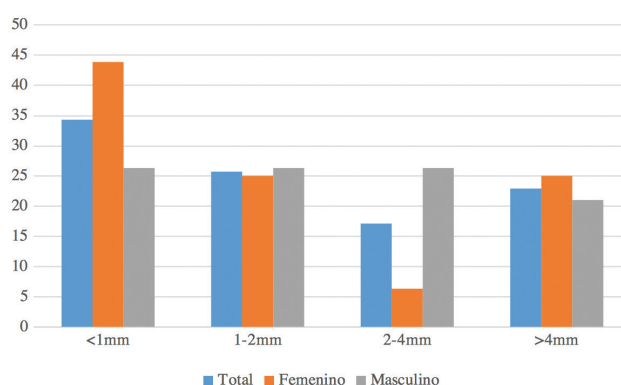
En el año 2012 se obtuvo una tasa de incidencia para la región de 1,23 por 100.000 habitantes, en los hombres fue de 1,11 y en las mujeres de 1,35, para el año 2013 la tasa regional fue de 0,78 por 100.000 habitantes siendo 1,76 para los hombres y 0,22 para las mujeres, en el año 2014 fue de 1,98 por 100.000 habitantes con 2,4 para los hombres y 1,54 para las mujeres y el año 2015 a nivel regional se obtuvo una tasa de incidencia de 1,75 en donde en los hombres se observó 0,87 y en las mujeres 1,74 por 100.000 habitantes. Se calculó el promedio de los años estudiados con lo que se obtuvo una tasa de incidencia de 1,44 por 100.000 habitantes, se realizó lo mismo según sexo encontrándose en los hombres 1,54 por 100.000 y 1,21 por 100.000 en las mujeres.

DISCUSIÓN

La sexta región representa el 2,2% del territorio nacional continental, con una población reportada por el censo del año 2002 de 780.627 habitantes y una esti-

Gráfico 5

Distribución del Breslow en MM infiltrantes en el total de la muestra y por sexo



mación para el año 2015 de 918.751,¹³ de estos el 75% son beneficiarios de FONASA¹⁵ y el Hospital regional de Rancagua (HRR) es el único hospital de derivación de Dermatología en la región, por lo que los pacientes atendidos en este centro son representativos de la realidad regional.

La muestra estudiada está compuesta por 48 biopsias de pacientes con diagnóstico de MM durante un período de cuatro años. En otras publicaciones nacionales en el sector público la cantidad de pacientes es similar, en el estudio de Belloio *et al* se reportaron 165 casos de MM en un periodo de 13 años en el Hospital Hernán Henríquez Aravena de Temuco¹⁶ e Iribarren *et al* en la cuarta región presentó una serie de 40 pacientes en un periodo de seis años.¹¹ En la contraparte de la salud privada Bobadilla *et al.* publicó una casuística correspondiente a una serie de 561 pacientes en un período de siete años en un centro privado de la ciudad de Santiago.¹⁷ Se observa una gran diferencia entre la incidencia reportada por los centros de salud públicos con un promedio de 11.7 pacientes por año versus centro privado con 80 pacientes por año, sería interesante estudiar en el futuro cuales son las posibles causas de esta diferencia, si se debe a factores de riesgo, cantidad de especialistas por pacientes, entre otros.

Como ya fue mencionado, la incidencia de MM está aumentando a nivel mundial. En Estados Unidos ha aumentado aproximadamente un 2,7% anual.¹⁸ La incidencia a nivel nacional se desconoce ya que no existen reportes de cáncer con datos a nivel país. GLOBOCAN en su informe del año 2012 estimó la tasa de incidencia

para Chile en 1.9 por 100.000 habitantes,⁴ en nuestro estudio la tasa de incidencia encontrada es similar a la reportada en estudios anteriores en otras regiones del país. Sin embargo, nos impresiona que el número total de casos encontrados debería ser mayor, ya que entre los factores de riesgo modificables la exposición a radiación ultravioleta, especialmente la intermitente, es el factor prevenible más mencionado para melanoma.¹⁹ El informe de Carga de Enfermedad debido a radiación ultravioleta, estima que la radiación ultravioleta (RUV) es responsable del 79% a 96% de los casos de melanoma.¹⁴ En la sexta región la agricultura corresponde a la principal actividad laboral¹³ lo que se asocia a un alto porcentaje de radiación ultravioleta en esta muestra, por lo que se esperaría una alta incidencia de cáncer de piel MM y no MM asociado a este factor de riesgo. Dentro de las posibles explicaciones para esta baja tasa de incidencia está el subdiagnóstico y la fuga de pacientes a centros de salud privados. Cabe mencionar, que observamos un aumento del número de casos diagnosticados en los últimos tres años, lo que se condice con la llegada de más especialistas a la unidad de dermatología de HRR y por consiguiente un aumento en el número de derivación de pacientes desde la red asistencial y de consultas dermatológicas.

Al analizar la edad de diagnóstico, nuestros resultados son similares a la casuística nacional y latinoamericana, pero algo mayor a la europea. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la edad de diagnóstico entre ambos sexos.

En Estados Unidos y Australia los pacientes hombres presentan mayores tasas de incidencia de MM que las mujeres, en cambio en los territorios con baja exposición solar y baja incidencia de melanoma, como la mayoría de los países europeos, hay una leve preponderancia del sexo femenino.^{1,20} El informe actual de la IARC sobre Chile sólo utiliza la información generada por el registro de Valdivia, la última cifra publicada por este organismo estimó 434 casos nuevos a nivel nacional con predominio en los hombres (53%), similar a lo obtenido en nuestro estudio (54%). En otras series chilenas se aprecia una mayor incidencia en las mujeres, como es el caso de Temuco con un 51%¹⁶ y en la IV región con un 65%.¹¹ En el servicio privado de salud se observa algo similar con un predominio en la población femenina.¹⁷

En relación a la ubicación anatómica de los melanomas, nuestros resultados son concordantes con lo descrito

en la literatura nacional e internacional; en las mujeres existe un predominio en las extremidades inferiores y en hombres en cara y tronco.^{11,16,17,21-24}

En la literatura se reconoce que el MM de extensión superficial es el tipo más frecuente (70% de los casos), seguido del tipo nodular con 15 a 30% de los casos (al presentar fase de crecimiento vertical su comportamiento es más agresivo) y en tercer lugar está el tipo histológico acral lentiginoso (2 a 8%).²⁵ Este mismo patrón es reportado en la literatura nacional, haciendo mención al lentigo maligno con un 5% de frecuencia.²⁶ En nuestro estudio en el análisis del subtipo histológico observamos una distribución similar predominando la extensión superficial seguido del subtipo nodular.

El factor pronóstico más importante para la sobrevida de los pacientes con MM es el espesor del tumor, Breslow en su estudio de 1970 observó tasas de sobrevida elevadas en melanomas de menos de 0,76 mm de espesor.²⁷ Además, existen numerosos estudios recientes en los que se observa una peor sobrevida cuanto más tardío es el diagnóstico.²⁸⁻³⁰ En la última década se ha reportado un aumento significativo en los tumores de menos de 1 mm en todos los grupos etarios, excepto en los pacientes hombres menores de 40 años.²³ En publicaciones nacionales esta tendencia se repite, predominando los MM con Breslow <1 mm.¹⁷ En nuestro estudio la categoría Breslow <1 mm correspondió al 34% de los melanomas infiltrantes, sin encontrar diferencia significativa entre hombres y mujeres.

CONCLUSIÓN

La información entregada en este trabajo representa una muestra por conveniencia de biopsias de pacientes que pertenecen al sector público de salud en la VI Región, por lo que no es 100% extrapolable a toda la población regional. Es necesario desarrollar un registro de cáncer nacional y regional para poder generar buenos indicadores y con esto ejecutar mejores políticas públicas y así prevenir y tratar de forma oportuna esta enfermedad.

AGRADECIMIENTOS

Departamento de Histopatología del Hospital Regional de Rancagua por proporcionar informes de biopsias para la realización de este trabajo de investigación.

REFERENCIAS

1. Diepgen T, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol.* 2002;146(s61):1-6
2. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer J Int Cancer.* 2010 Dec 15;127(12):2893-917
3. Olszanski AJ. Current and future roles of targeted therapy and immunotherapy in advanced melanoma. *J Manag Care Pharm.* 2014;20(4):346-56
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer J Int Cancer.* 2015 Mar 1;136(5):E359-386
5. Zemelman V, Kirschaum A. Mortality from malignant melanoma in Chile, 1986-95. *Br J Dermatol.* 1998 Dec;139(6):1111-2
6. Zemelman VB, Valenzuela CY, Sazunic I, Araya I. Malignant melanoma in Chile: different site distribution between private and state patients. *Biol Res.* 2014;47:34
7. Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, McWilliams RR, Kottschade LA, Creagan ET, et al. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. In Elsevier; 2007. p. 364-80.
8. Torres Ramírez M, Domke Meindl H. Estudio de incidencia de cáncer de piel y mucosas en provincia de Ñuble año 1987. *Dermatol Santiago Chile.* 1989;5(1):10-3
9. Moreno V, Lopehandía C. Cáncer de piel en Valdivia entre los años 1995 y 2000. *Rev Chil Dermatol.* 2007;23(3):184-6
10. Zemelman D, Silva O, Tamblay N. Tasas de incidencia y caracterización de tumores cutáneos en el Servicio de Salud Aconcagua (1999-2001). *Rev Chil Dermatol.* 2002;18(4):281-4
11. Iribarren O, Sepúlveda M, Hidalgo J. Estudio epidemiológico de melanoma maligno en la IV Región de Chile. *Cuad CirValdivia.* 2005;19(1):33-8
12. Zemelman V, Roa J, Muñoz P, Garmendía M, Honeyman J. Presentación oral "Tasas de incidencia anuales de cáncer cutáneo en hospitales públicos de Santiago, Chile, en la década 1992-2001." In 2003
13. CNCA. 2015 Síntesis Regional Región del Libertador General Bernardo O'Higgins.
14. McMichael T, Prüss-Üstün A, Smith W, Lucas R, Armstrong BK, World Health Organization. Solar ultraviolet radiation: Global burden of disease from solar ultraviolet radiation. 2006;
15. Fonasa. Series Estadísticas-Demografía [documento de internet]. Chile: Fondo Nacional de Salud, 2015 [consultado el 5 de Marzo de 2018]
16. BELLOLIO E, SAN MARTÍN A, QUIÑIÑIR L, ORELLANA J, TAPIA O, RIFO P, et al. Evaluación de factores histológicos pronósticos de sobrevida en melanoma maligno cutáneo, seguimiento de 13 años. *Rev Chil Cir.* 2010;62(4):331-8
17. Bobadilla F, Sazunic I, Vega N, Fernandez J, Muñoz C. Análisis descriptivo de 561 biopsias con diagnóstico de melanoma entre los años 2006 y 2012 en un laboratorio de dermatopatología de la región metropolitana. *Rev Chilena Dermatol.* 2014;30(3):275-8
18. Rigel DS, Russak J, Friedman R. The evolution of melanoma diagnosis: 25 years beyond the ABCDs. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(5):301-16
19. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer Oxf Engl.* 1990. 2005 Jan;41(1):28-44
20. Desmond RA, Soong S. Epidemiology of malignant melanoma. *Surg Clin North Am.* 2003;83(1):1-29
21. Zemelman D, Molina C, Valenzuela CY, Honeyman M. [Body distribution and density of acquired melanocytic nevi in adolescents of low socioeconomic status of Santiago, Chile]. *Rev Med Chil.* 2008;136(6):747-52
22. Beddingfield FC. The melanoma epidemic: res ipsa loquitur. *The Oncologist.* 2003;8(5):459-65
23. Benedetto J, Balestrini C, Silva F, Molgó M, González S. Tipos histológicos y variables pronósticas en 569 casos de melanoma maligno de la piel, entre 1976 y 2001. *Rev Chil Dermatol.* 2003;19(2):94-9
24. Meiriño R, Martínez E, Marcos M, Villafranca E, Domínguez M, Illarramendi J, et al. Factores pronósticos en el melanoma maligno cutáneo [Prognostic factors in cutaneous malignant melanoma]. In 2001. p. 167-72
25. Lavanderos J, Pérez JA, Jeria S. Actualizaciones en melanoma maligno cutáneo. *Cuad CirValdivia.* 2010;24(1):47-56
26. Schwartz AR. Melanoma maligno y diagnóstico diferencial de lesiones pigmentadas en piel. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 2011;22(6):728-34
27. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg.* 1970;172(5):902
28. Eriksson H, Lyth J, Månsson-Brahme E, Frohm-Nilsson M, Ingvar C, Lindholm C, et al. Later stage at diagnosis and worse survival in cutaneous malignant melanoma among men living alone: a nationwide population-based study from Sweden. *J Clin Oncol.* 2014;JCO-2013
29. Lowe GC, Saavedra A, Reed KB, Velazquez AI, Dronca RS, Markovic SN, et al. Increasing incidence of melanoma among middle-aged adults: an epidemiologic study in Olmsted County, Minnesota. In Elsevier; 2014. p. 52-9.
30. Wisco OJ, Sober AJ. Prognostic factors for melanoma. *Dermatol Clin.* 2012;30(3):469-85