

Epidemiología y características anatomoclínicas del melanoma maligno en un instituto oncológico

JORGE SAPUNAR Z.^{1,2,a}, ÁLVARO PANTOJA A.³,
LUIS MARÍN D.⁴, PEDRO FERRER-ROSENDE^{5,a}

Epidemiology and clinical features of malignant melanoma. Analysis of 274 cases

Background: Malignant melanoma (MM) is the most fatal cutaneous neoplasm. Its incidence is increasing progressively, which cannot be explained only by early diagnosis. Chilean population, due to the geography of the country, has a very varied solar exposure. **Aim:** To know the incidence of MM in a Chilean population, according to the level of sun exposure and to describe its clinical and histopathological characteristics. **Material and Methods:** Two hundred seventy-four surgeries for malignant melanoma with histological confirmation, carried out between 2016 and 2018 in an oncological institute were included. **Results:** The annualized incidence of MM was 13.83 cases per 100,000 people over 15 years of age in the 2016-2018 period. The geographical distribution of the incidence did not have a clear relationship with sun exposure. The most frequent locations of the primary lesions were trunk, head/neck and lower limb. Sixty-one per cent of cases were invasive MM; lesion thickness and presence of ulceration were associated with a higher risk of sentinel node involvement. **Conclusions:** No association between the level of sun exposure and the incidence of MM was observed in this study.

(Rev Med Chile 2022; 150: 1585-1595)

Key words: Epidemiology; Melanoma; Prognosis.

¹Unidad de Investigación Epidemiológica y Clínica, Departamento de Investigación del Cáncer, Instituto Oncológico Fundación Arturo López Pérez. Santiago, Chile.

²Centro EPICYN y Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera. Temuco, Chile.

³Unidad de Dermatología, Instituto Oncológico Fundación Arturo López Pérez. Santiago, Chile.

⁴Servicio de Cirugía, Instituto Oncológico Fundación Arturo López Pérez. Santiago, Chile.

⁵Centro de Investigación en Ambientes Alimentarios y Prevención de Enfermedades Asociadas a la Nutrición, Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^aMagíster.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 6 de mayo de 2022, aceptado el 20 de septiembre de 2022.

Correspondencia a:
Jorge Sapunar Z.
Av Rancagua 878, Santiago, Chile.
jorge.sapunar@falp.org

El melanoma maligno (MM) no es la neoplasia de piel más frecuente, pero sí la que causa el mayor número de muertes en el mundo¹⁻⁵. En Chile, 55% de las muertes por cáncer de piel son atribuibles a MM⁶. También llama la atención el aumento progresivo en la incidencia del MM cutáneo a nivel mundial¹⁻³, lo que podría ser atribuible a las campañas de detección precoz, donde la mayor frecuencia dependería de casos incipientes. Un análisis de 18 registros de cánceres de Europa, abarcando 117 millones de personas, reportó un incremento tanto en la incidencia de melanoma (M) *in situ* (7,7% en varones y 6,2% en mujeres) como en la de MM invasor (4% en varones y 3% en mujeres)⁵. En Queensland, Aus-

tralia, la región con la mayor frecuencia de MM en el mundo, se encontró un incremento en la incidencia anual de M *in situ* de 10,4 % en varones y 8,4% en mujeres, lo que también ocurrió con lesiones invasoras (2,6% en varones y 1,2 % en mujeres)⁷. El aumento de la incidencia de MM se repite en distintos grupos étnicos^{8,9} y también ocurre con la tasa de mortalidad por MM¹⁰. Esta información hace pensar que el incremento en la incidencia del MM no es totalmente atribuible al diagnóstico precoz.

La incidencia del MM cutáneo varía de acuerdo a la zona geográfica, influyendo factores como la etnia y la exposición solar. Así tenemos que la incidencia estandarizada por edad de MM

en varones para el año 2018, de acuerdo a estimaciones de GLOBOCAN, varió desde 0,2 casos por 100.000 para Argelia, en el norte de África, a 58,5 casos por 100.000 en Australia, regiones con similar latitud pero con diferente proporción de individuos con piel clara. En Sudamérica y el Caribe, la misma tasa varió entre 0,9 casos por 100.000 en Ecuador a 13,6 casos por 100.000 en Florianópolis, Brasil². Sortino-Rachou y Curado estimaron la incidencia de MM para el período 1998-2002 en base a 11 registros de cáncer de Latinoamérica, abarcando 22 millones de habitantes y encontraron una variabilidad semejante¹¹. Las estimaciones de GLOBOCAN para la incidencia de MM en Chile para el año 2018 variaron de 2,1 a 3 casos por 100.000 en varones y 2,5 a 3,6 casos por 100.000 en mujeres, de acuerdo a lo reportado por 4 centros centinelas (Arica, Antofagasta, Concepción y Valdivia)².

Las estimaciones a partir de centros centinelas pueden resultar imprecisas por la variabilidad geográfica de la incidencia de las enfermedades y cuando esta información proviene de poblaciones con un acceso limitado a la salud, también pueden subestimar la importancia epidemiológica. En la mayoría de las neoplasias malignas, la incidencia reportada por GLOBOCAN es significativamente mayor en países con un índice de desarrollo humano (IDH) alto, en cambio, la mortalidad suele ser mayor en naciones con IDH medio o bajo¹³.

Nuestro objetivo fue conocer la incidencia de MM en una población chilena con acceso a la salud, amplia distribución geográfica y describir sus características clínicas e histopatológicas.

Método

Para obtener la población del estudio se seleccionó un centro de salud en Chile que tuviera acceso expedito a diagnóstico y tratamiento, en que las decisiones terapéuticas se tomen en un comité y que atienda una población cautiva. El Instituto Oncológico Fundación Arturo López Pérez (FALP) reúne esas características. La población atendida en esta institución cuenta con la posibilidad de contrato de un seguro contra eventos neoplásicos, llamado convenio oncológico, que incluye la cobertura de todos los servicios de diagnóstico y tratamiento de un cáncer en la institución.

Fueron incluidas en este análisis todas las cirugías primarias con el diagnóstico histopatológico de MM realizadas entre el 1 de enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2018 en FALP. Se excluyeron disecciones ganglionares y las cirugías de ampliación.

Se registraron edad, sexo, fecha de la cirugía y parámetros histopatológicos de valor pronóstico (localización anatómica de la lesión, espesor [índice de Breslow], ulceración, mitosis, y compromiso de ganglio centinela). Para el análisis los MM fueron clasificados de acuerdo a su espesor histológico en delgados o T1 (< 1 mm), intermedios o T2-T3 (1,1 a 4 mm) y gruesos o T4 (> 4 mm).

Para estimar la incidencia de MM se solicitó a la Unidad de Convenio Oncológico de la FALP el número de personas afiliadas por año (2016, 2017 y 2018) así como su distribución etaria, por sexo y fecha de incorporación.

Para conocer la distribución geográfica de la incidencia de MM, obtuvimos la tasa por región administrativa de Chile.

Para el análisis de los datos se utilizó el programa STATA 14.0, realizándose estadística descriptiva y pruebas de hipótesis para evaluar asociación de variables (prueba exacta de Fisher para variables discretas y t test o U de Mann-Whitney para variables continuas). Se consideró significativo un valor de p menor a 0,05. Se estimó la incidencia anualizada de MM, utilizando en el denominador la población en convenio oncológico y en el numerador los casos de cáncer de pacientes en convenio. Mediante regresión logística múltiple se evaluó el efecto de las variables en el compromiso de ganglio centinela.

Para la representación gráfica de la distribución geográfica de la incidencia se utilizó el programa GeoDa 1.14.0.

Para corregir los potenciales sesgos implícitos en proyectar la incidencia de melanoma maligno de la población en convenio oncológico FALP a la población chilena, se ajustó esta tasa por la distribución etaria y por sexo del censo 2017¹². Se ajustó la población completa y la mayor de 15 años. Todos los ajustes se realizaron utilizando el método directo.

El protocolo de investigación fue aprobado por el comité ético científico de la institución, con dispensa de consentimiento informado debido a que los datos fueron extraídos de registros y resguardando la identidad de los pacientes.

Resultados

Durante el período 2016-2018 se confirmaron 274 casos de MM en FALP, de los cuales 208 tenían convenio oncológico. La población en convenio era 588.701, 643.788 y 703.815 en los años 2016, 2017 y 2018, respectivamente. La incidencia anualizada de MM en el período fue 13,83 casos por 100.000 personas mayores de 15 años. En la Figura 1 se pueden apreciar las diferencias entre las pirámides

poblacionales de los beneficiarios FALP 2017 y del censo 2017. En la Tabla 1 se muestran las tasas de incidencias crudas y ajustadas por la distribución etaria y por sexo de la población chilena del año 2017, con lo que la incidencia de MM en población mayor de 15 años aumentó a 14,6 casos por 100.000. En la Figura 2 se muestra la incidencia anualizada por estratos etarios y sexo, destacando el aumento progresivo de la tasa con la edad. Aunque 59,24% de los casos de MM ocurrieron en mujeres,

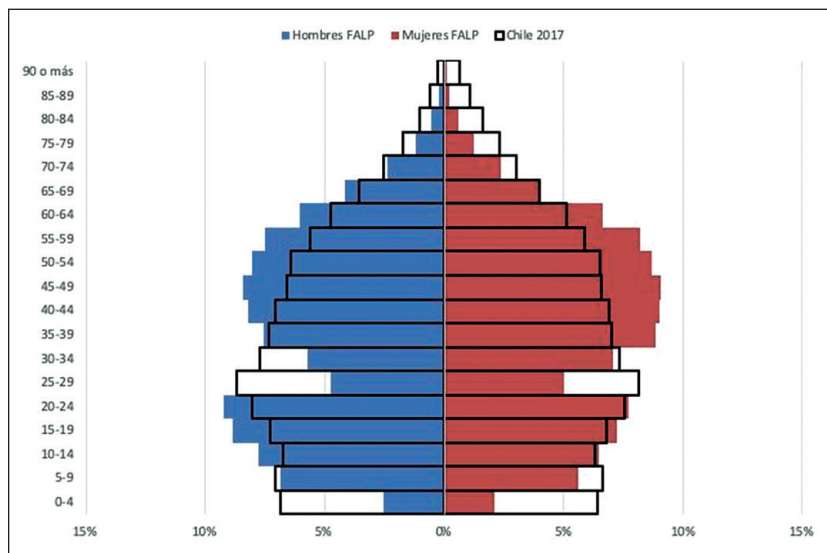


Figura 1. Pirámides poblacionales de beneficiarios del convenio oncológico FALP (en color) y de Chile en el censo 2017.

Tabla 1. Incidencia de melanoma maligno en población en convenio oncológico FALP, por año, ajustada por la distribución etaria y por sexo de la población chilena año 2017

	15 o más (Tasa x 100.000)			Población Completa (Tasa x 100.000)		
	Varones	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total
2016						
No ajustada	13,97 (9,4-20,1)	14,96 (10,6-20,5)	14,51 (11,2-18,4)	11,58 (7,8-16,6)	12,87 (9,1-17,6)	12,28 (9,5-15,6)
Ajustada	13,33 (8,8-19,4)	18,61 (11,8-28,0)	16,04 (11,8-21,4)	10,52 (6,96-15,3)	14,95 (9,5-22,5)	12,77 (9,4-17,0)
2017						
No ajustada	14,09 (9,6-19,9)	12,29 (8,5-17,2)	13,10 (10,1-16,7)	11,68 (8,0-16,5)	10,54 (7,3-14,7)	11,06 (8,6-14,1)
Ajustada	14,80 (9,8-21,5)	11,93 (8,1-17,0)	13,33 (10,1-17,3)	11,74 (7,74-17,1)	9,62 (6,5-13,7)	10,66 (8,1-13,8)
2018						
No ajustada	9,85 (6,4-14,5)	17,32 (13,0-22,7)	13,93 (11,0-17,4)	8,15 (5,3-12,0)	14,81 (11,1-19,4)	11,74 (9,3-14,6)
Ajustada	10,31 (6,3-15,9)	19,07 (13,9-25,5)	14,78 (11,4-18,8)	8,21 (5,0-12,6)	15,43 (11,3-20,6)	11,87 (9,2-15,1)
Total						
No ajustada	12,5 (10,0-15,4)	14,94 (12,4-17,8)	13,83 (12,0-15,8)	10,35 (8,3-12,8)	12,81 (10,7-15,3)	11,68 (10,2-13,4)
Ajustada	12,68 (10,0-15,9)	16,44 (13,3-20,2)	14,60 (12,5-17,0)	10,06 (7,9-12,6)	13,26 (10,7-16,3)	11,68 (10,0-13,6)

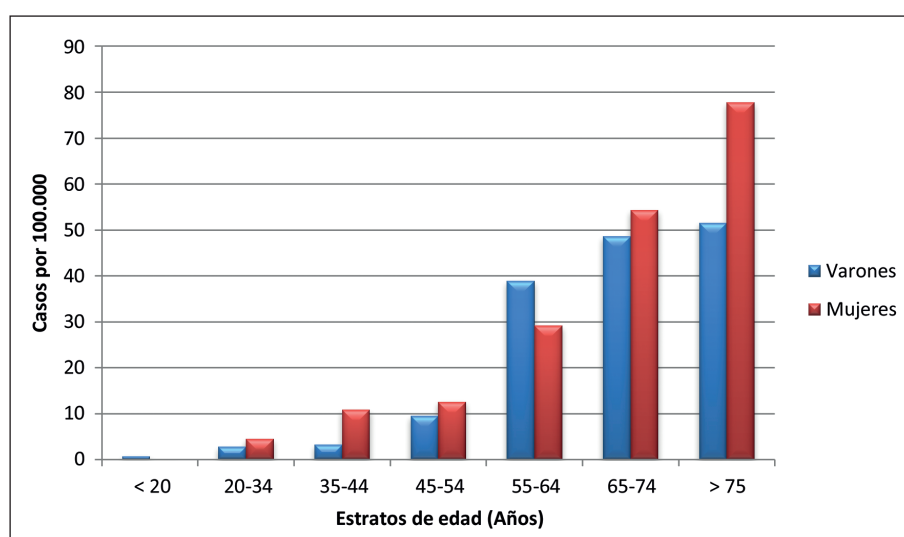


Figura 2. Incidencia de melanoma maligno en población en convenio oncológico FALP según edad y sexo.

no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la incidencia anualizada en mayores de 15 años entre los sexos (mujeres 14,94 (IC 95% 12,4 a 17,8) casos por 100.000; varones 12,5 (IC 95% 10,0 a 15,4) casos por 100.000; $p = 0,4221$). Sin embargo, al comparar la incidencia entre los sexos de acuerdo el estrato etario, se aprecia que la tasa es mayor en varones entre los 55 y 64 años, en tanto que en mujeres es mayor en edades más extremas (Figura 2).

En la Figura 3 se puede apreciar la distribución geográfica de la incidencia de MM, destacando con las mayores incidencias las regiones Metropolitana, de Los Ríos en el centro-sur y Arica-Parinacota en el extremo norte del país.

En la Figura 4 se presenta la importancia relativa de los estratos etarios entre los casos de MM según sexo, destacando en varones la mayor proporción de casos en adultos mayores. La mediana de edad para el diagnóstico de MM fue 62 años (IC 95% 61-64 años, rango 17 a 92 años), no encontrando diferencias significativas entre los sexos (64 años IC 95% 61 a 65 años en varones vs 61 años IC 95% 59 a 63 años en mujeres; $p = 0,1447$).

En la Figura 5 se aprecia la distribución de los casos de acuerdo a la ubicación de la lesión primaria, siendo el tronco, cabeza/cuello y extremidad inferior las localizaciones más frecuentes. El MM acral (pie, mano y aparato ungual) representó 12% de las localizaciones. En la Tabla 2 se puede apreciar que los MMs de cabeza/cuello y tronco

fueron significativamente más frecuentes en varones, en tanto que las localizaciones en extremidades y aparato ungual (no pies ni manos) fueron significativamente más frecuentes en mujeres.

El 61% de los casos de MM diagnosticados en FALP entre los años 2016 y 2018 fueron invasores, no encontrando diferencias significativas en la edad promedio y proporción de sexos con los M *in situ* (Figura 6).

El valor promedio del índice de Breslow fue significativamente mayor en varones que en mujeres (2,77 mm IC 95% 2,42 a 3,16 versus 2,37 mm IC 95% 2,09 a 2,65; $P = 0,0208$).

En la Figura 7 se puede apreciar las categorías según grosor de MM invasor, siendo más frecuentes los tumores delgados o T1 (Breslow ≤ 1 mm) (50% del total), categoría en que predominaban pacientes de sexo femenino y con una mediana de edad significativamente menor que los tumores gruesos o T4 (> 4 mm). La proporción de ganglios centinelas comprometidos fue significativamente mayor en los MM gruesos (T4) que en los de espesor intermedio o T2-T3 (> 1 mm y ≤ 4 mm) y en estos que en los delgados (T1).

El 19% de los casos de MM la lesión presentaba ulceración. La mediana de edad fue significativamente más alta en los pacientes con tumor ulcerado, aunque no hubo diferencias en la proporción de los sexos. Los casos de MM ulcerado tuvieron una proporción mucho mayor de compromiso de ganglio centinela (Figura 8).

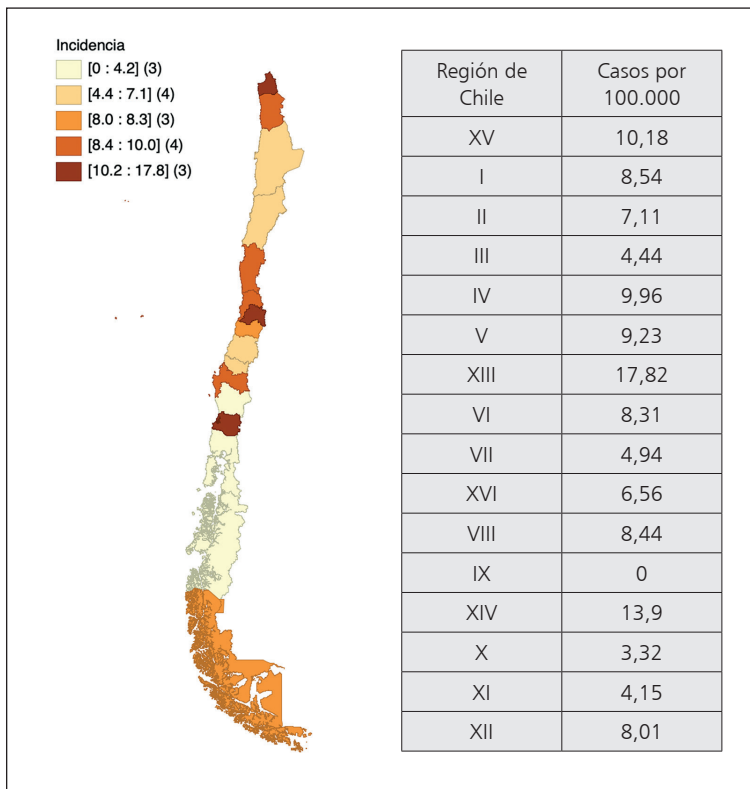


Figura 3. Incidencia anualizada de melanoma maligno en población en convenio FALP entre los años 2016 y 2018. Distribución geográfica de la tasa.

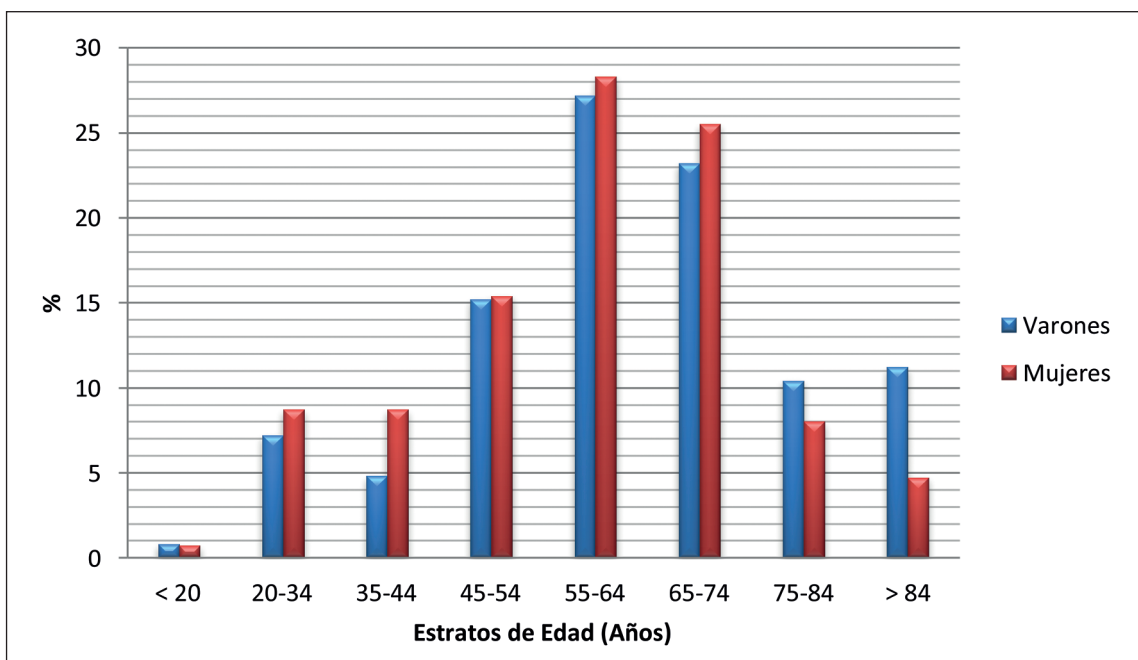


Figura 4. Distribución porcentual de nuevos casos de melanoma maligno según edad y sexo en FALP entre los años 2016-2018 (n = 274).

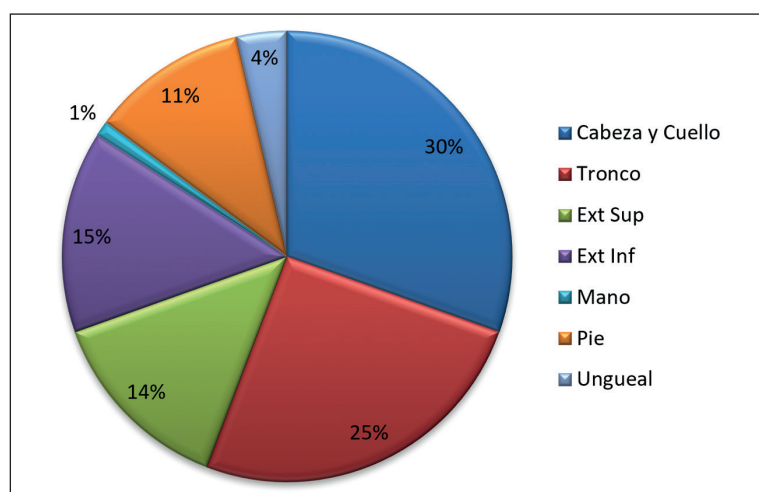


Figura 5. Localización del melanoma maligno según segmento corporal en que se ubicaba la lesión primaria, diagnosticados en FALP entre los años 2016-2018.

Tabla 2. Localización de la lesión primaria según sexo y edad promedio en 274 casos de melanoma maligno atendidos en FALP entre los años 2016 y 2018

Localizaciones	Varones n (%)	Mujeres n (%)	Valor p*
Cabeza y cuello	46 (36,8)	38 (25,5)	0,0217
Tronco	38 (30,4)	32 (21,5)	0,0463
Extremidad superior	10 (8)	28 (18,8)	0,0053
Extremidad inferior	16 (12,8)	24 (16,1)	0,2205
Mano	2 (1,6)	1 (0,7)	0,4611
Pie	12 (9,6)	19 (12,8)	0,4192
Ungueal	1 (0,8)	7 (4,6)	0,0283
Total	125 (100)	149 (100)	

*Varones versus mujeres.

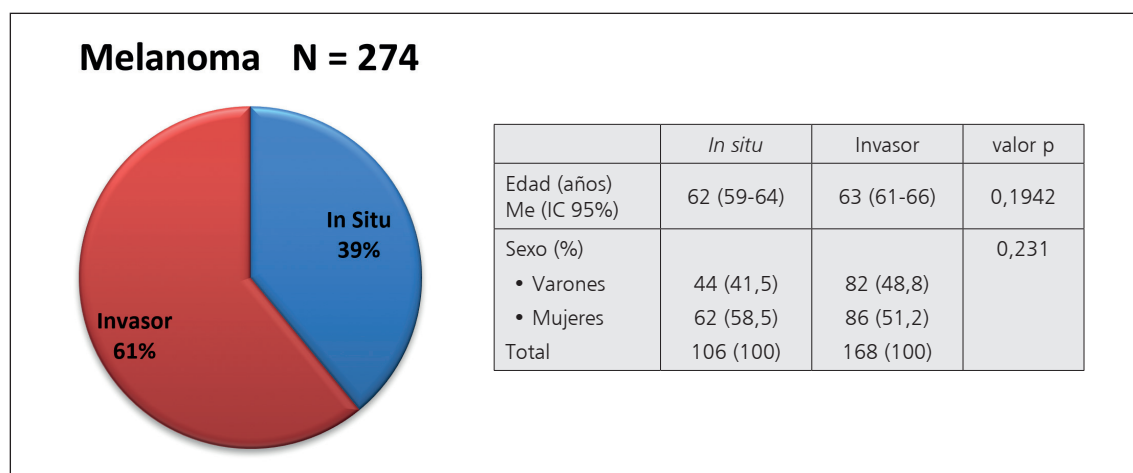
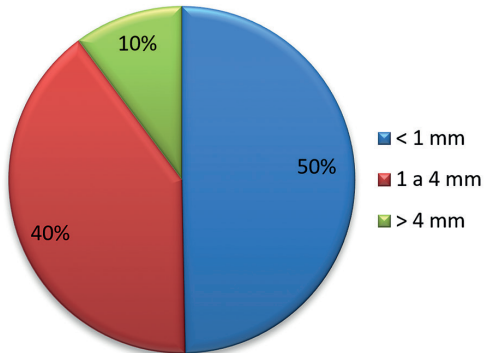


Figura 6. Proporción de melanomas malignos invasores en pacientes atendidos en FALP entre los años 2016 y 2018, con mediana de edad y frecuencia por sexo (Me = mediana; IC = intervalo de confianza).

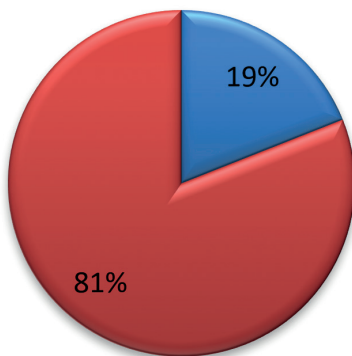
Melanoma Malignos Invasores N = 168

	≤ 1 mm (T1)	1,1-4 mm (T2-T3)	> 4 mm (T4)	Valor P
Edad (años) Me (IC 95%)	62 (57-64)	59 (54-64)	70 (59,3-73,7)	< 0,0001
Sexo (%)				0,027
• Varones	32 (39,5)	33 (40,7)	16 (19,8)	
• Mujeres	50 (57,5)	30 (34,5)	7 (7)	
Total	82 (100)	63 (100)	23 (100)	
Ganglio centinela (%)				0,001
• No comprometido	38 (92,7)	45 (80,4)	9 (50)	
• Comprometido	3 (7,3)	11 (19,6)	9 (50)	
Total	41 (100)	56 (100)	18 (100)	

Figura 7. Categorías de espesor tumoral de melanoma maligno de pacientes atendidos en FALP entre los años 2016 y 2018 con mediana de edad, frecuencia por sexo y proporción de ganglio centinela comprometido por categoría (melanoma delgado (T1): ≤ 1 mm melanoma de espesor intermedio (T2-T3): 1,1 a 4 mm, melanoma grueso (T4): > 4 mm) (Me = mediana; IC = intervalo de confianza).

Melanoma Maligno N = 231

■ Ulceración ■ No ulceración



	Ulceración	No ulceración	Valor p
Edad (años) Me (IC 95%)	67,5 (61,1-72)	62 (59-63,4)	0,0168
Sexo (%)			0,236
• Varones	23 (52,3)	77 (41,2)	
• Mujeres	21 (47,7)	110 (58,8)	
Total	44 (100)	187 (100)	
Ganglio centinela (%)			0,005
• No comprometido	26 (66,7)	67 (89,3)	
• Comprometido	13 (33,3)	8 (10,7)	
Total	39 (100)	75 (100)	

Figura 8. Importancia relativa de la ulceración de la lesión en pacientes con melanoma maligno atendidos en FALP entre los años 2016 y 2018, con mediana de edad, frecuencia por sexo y proporción de ganglio centinela comprometido por categoría (Me = mediana; IC = intervalo de confianza).

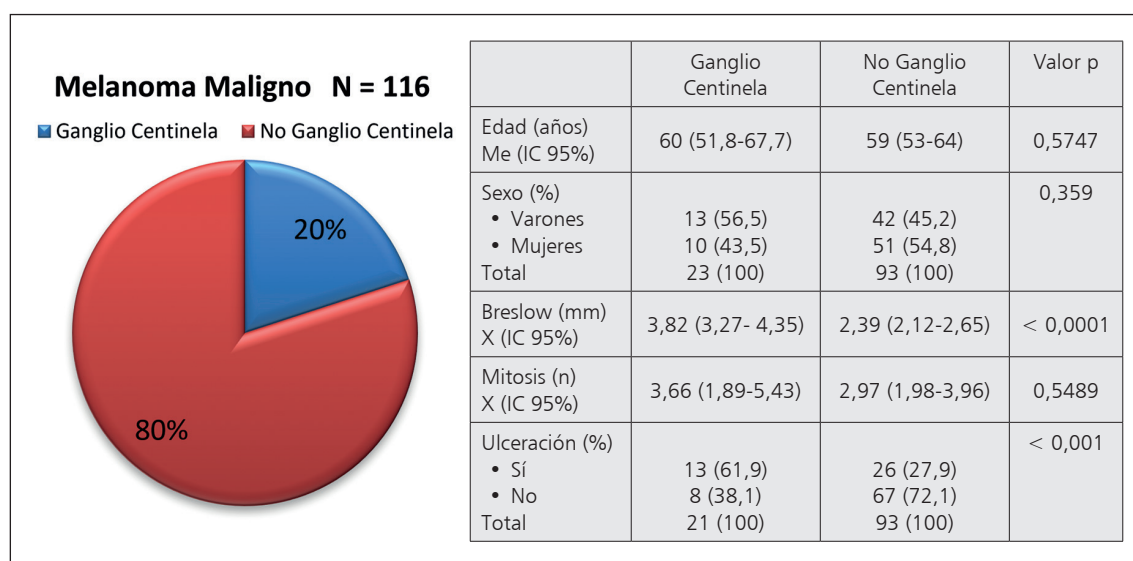


Figura 9. Importancia relativa del compromiso de ganglio centinela en casos de melanoma maligno atendidos en FALP entre los años 2016 y 2018, con mediana de la edad, frecuencia por sexo, índice de Breslow, número de mitosis y ulceración (Me = mediana; X = promedio; IC = intervalo de confianza).

En 90,5% de los casos de MM invasor se realizó resección de ganglio centinela, encontrándose compromiso tumoral en 20% de los casos. El grupo de pacientes con ganglio centinela comprometido tenía un índice de Breslow promedio y una proporción de ulceración mayor que el grupo sin compromiso del ganglio (Figura 9).

Al modelar el efecto de variables como la edad, sexo, presencia de ulceración, número de mitosis y categorías de grosor de la lesión en el riesgo de tener compromiso de ganglio centinela mediante regresión logística múltiple, solo fue significativo el efecto de las categorías de grosor del tumor (OR 3,95 IC 95% 1,11-14,11; valor p = 0,034) y de la presencia de ulceración (OR 6,51 IC 95% 1,50-28,20; valor p = 0,012).

Discusión

La tasa de incidencia anualizada de MM, ajustada por la población chilena del censo 2017, fue de 14,6 casos por 100.000 habitantes mayores de 15 años. Al extrapolar esta cifra a Chile, dejaríamos a nuestro país entre los 15 con la mayor tasa de incidencia de MM estandarizada por edad en el mundo¹⁴. El SEER 21 2014-2018¹⁵ reportó que

la incidencia de MM, sin desagregar por etnia, era mayor en varones que en mujeres de Estados Unidos de Norteamérica (EE.UU.) (29,3 vs. 18,0 x 100.000, respectivamente). En nuestro estudio no encontramos diferencias en las tasas de incidencia de hombres y mujeres (12,5 vs. 14,94 x 100.000, respectivamente. Valor p = 0,42219), sin embargo, este resultado es concordante con los datos del estudio SEER al limitar el análisis a población hispana y amerindia. Otro hallazgo interesante, y descrito previamente en la literatura mundial¹⁶, es la mayor incidencia de MM en el sexo femenino en edades tempranas.

De acuerdo a lo reportado¹⁴, la mediana de edad del MM es de 65 años, siendo el melanoma más frecuentemente diagnosticado entre los 65 y 74 años. Nuestro estudio mostró una mediana de edad de 62 años (IC 95% 61-64 años) y tal como ya se mencionó, no se encontraron diferencias significativas entre ambos sexos.

El MM puede ser clasificado de acuerdo al fenotipo clínico (melanoma superficial extensivo, nodular, acral lentiginoso, lentigo maligno y melanoma lentigo maligno), según el grupo étnico al que pertenece el paciente o por su origen celular (asociados a epitelio o no asociados a epitelio). Estas clasificaciones no permiten hacer inferencias

respecto a potenciales factores etiopatogénicos del MM, ni mutaciones somáticas probables y tampoco tienen valor pronóstico.

Por ello en nuestro estudio consideramos la localización anatómica del MM en concordancia con lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud¹⁴, esto es, localizaciones con baja exposición solar crónica (tronco y extremidades), localizaciones con exposición solar crónica (cabeza y cuello) y MM acrales (manos, pies y aparato ungueal). Esta categorización permite, por ejemplo, vincular la edad de aparición con las mutaciones somáticas más frecuentes¹⁷⁻¹⁹ y está en concordancia con los hallazgos dermatoscópicos en melanomas tempranos²⁰.

En nuestro estudio, las localizaciones anatómicas más frecuente del MM en ambos sexos fueron cabeza, cuello y tronco, representado en conjunto 70% de los casos. En Australia, país que por latitud tendría la misma dosis de irradiación solar que gran parte de Chile, los hallazgos fueron similares²¹. En nuestra serie, como en otros estudios^{22,23}, el MM de extremidades inferiores fue más frecuente en mujeres y 16% tuvo una localización acral, proporción compartida por países que cuentan con poblaciones hispanicas y amerindias²⁴. A mayor edad predominó la localización del MM en cabeza y cuello, hallazgo relacionado con la etiopatogenia del MM en este segmento corporal y que se repite en diferentes series que analizan la localización con la edad de presentación del MM²⁰.

En nuestra serie, el M *in situ* representó 39% de todos los casos, proporción mucho mayor que 9,5% reportado en EE.UU.^{25,26}, pero concordante con una serie australiana que también reportó un incremento sostenido en la proporción de M *in situ* entre los años 1991 y 2002 de 27% a 36%²⁷. Esta tendencia se atribuyó al uso de dermatoscopia. Otra explicación para la mayor frecuencia de M *in situ* en nuestro estudio podrían ser las campañas de detección precoz a nuestros beneficiarios. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la proporción de los sexos ni en las medianas de edad entre los M *in situ* y los invasores.

El 50% de nuestros pacientes presentaron, al momento del diagnóstico, un espesor de la lesión menor de 1 mm (T1), categoría en que predominó el sexo femenino. En tanto que en espesores mayores de 4 mm (T4) la mediana de edad fue

significativamente mayor. El valor promedio del índice de Breslow fue significativamente mayor en hombres que en mujeres ($p = 0,0208$), hallazgo ampliamente reportado en la literatura^{28,29}. La ulceración estuvo presente en 19% de las lesiones, no existiendo diferencias significativas entre hombres y mujeres (Figura 8). Los pacientes con metástasis en ganglios centinela presentaron un índice de Breslow promedio y una proporción de ulceraciones en sus lesiones mayor que el grupo con ganglios centinela negativos; siendo estos 2 hallazgos histológicos potentes predictores de compromiso ganglionar, como sugiere la literatura²⁹.

La principal limitación de nuestro estudio es que, a pesar de que la población en convenio oncológico FALP fue incorporada al seguro mediante planes colectivos de empresas y luego de un análisis de preexistencias, no se puede descartar un sesgo de selección. Nuestros resultados deben ser extrapolados con cautela a la población chilena, a pesar de que la tasa de incidencia fue ajustada por la pirámide poblacional chilena del censo del año 2017.

En conclusión, el MM tiene una alta incidencia en la población estudiada. Tanto la incidencia por sexo como la localización anatómica se asemejan a las de poblaciones hispanas y amerindias de EE.UU. La proporción de M *in situ* es alta y en el caso de los MM invasores el espesor y la ulceración de la lesión predicen fuertemente el compromiso de ganglio centinela.

Agradecimientos: Agradecemos la colaboración de los médicos anatomopatólogos Manuel Meneses, Ana María Carrasco y Rosemarie Bentjerodt en la obtención de los registros de histopatología.

Referencias

1. Karimkhani C, Green AC, Nijsten T, Weinstock MA, Dellavalle RP, Naghavi M, et al. The global burden of melanoma: results from the Global Burden of Disease Study 2015. *Br J Dermatol*. 2017; 177: 134-40.
2. 155102.-GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC No. 11 [Internet] [Internet] International Agency for Research on Cancer, (2018). (accessed 02.04.2021) <http://globocan.iarc.fr>
3. Guy GP Jr, Thomas CC, Thompson T, Watson M,

- Massetti GM, Richardson LC. Vital signs: melanoma incidence and mortality trends and projections - United States, 1982-2030. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015; 64 (21): 591-6.
4. Downing A, Yu XQ, Newton-Bishop J, Forman D. Trends in prognostic factors and survival from cutaneous melanoma in Yorkshire, UK and New South Wales, Australia between 1993 and 2003. *Int J Cancer* 2008; 123 (4): 861-6.
 5. Sacchetto L, Zanetti R, Comber H, Bouchardy C, Brewster DH, Broganelli P, et al. Trends in incidence of thick, thin and in situ melanoma in Europe. *Eur J Cancer* 2018; 92: 108-18.
 6. Alonso FT, Garmendia ML, Bogado ME. Increased skin cancer mortality in Chile beyond the effect of ageing: Temporal analysis 1990 to 2005. *Acta Derm Venereol*. 2010; 90 (2): 141-6.
 7. Coory M, Baade P, Aitken J, Smithers M, McLeod GR, Ring I. Trends for in situ and invasive melanoma in Queensland, Australia, 1982-2002. *Cancer Causes Control*. 2006; 17 (1): 21-7.
 8. Wainstein AJ, Duprat Neto JP, Enokihara MY, Brechtbühl ER, Riccardi F, Landman G, et al. Demographic, Clinical, and Pathologic Features of Patients with Cutaneous Melanoma: Final Analysis of the Brazilian Melanoma Group Database. *JCO Glob Oncol*. 2020; 6: 575-82.
 9. Wu XC, Eide MJ, King J, Saraiya M, Huang Y, Wiggins C, et al. Racial and ethnic variations in incidence and survival of cutaneous melanoma in the United States, 1999-2006. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65 (5 Suppl 1): S26-S37.
 10. Jemal A, Saraiya M, Patel P, Cherala SS, Barnholtz-Sloan J, Kim J, et al. Recent trends in cutaneous melanoma incidence and death rates in the United States, 1992-2006. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65 (5 Suppl 1): S17-25.e253.
 11. Sortino-Rachou AM, Curado MP, de Camargo Cancela M. Cutaneous melanoma in Latin America: a population-based descriptive study. *Cad Saude Publica*. 2011; 27: 565-72.
 12. Resultados definitivos Censo 2017. Chile (accessed 02.04.2021) https://www.censo2017.cl/wp-content/uploads/2018/05/presentacion_de_la_segunda_entrega_de_resultados_censo2017.pdf
 13. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424.
 14. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Skin Cancer Statistics (accessed 17.08.2021) <https://www.wcrf.org/dietandcancer/skin-cancer-statistics>
 15. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Melanoma of the Skin (accessed 17.08.2021) <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>
 16. Jones WO, Harman CR, Ng AK, Shaw JH. Incidence of malignant melanoma in Auckland, New Zealand: highest rates in the world. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65 (5 Suppl 1): S17-25.e1-3.
 17. 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.
 18. Shain A, Bastian B. From melanocytes to melanomas. *Nat Rev Cancer*. 2016; 16: 345-58.
 19. Hayward N, Wilmott J, Waddell N, Johansson PA, Field MA, Nones K et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature*. 2017; 545: 175-80.
 20. Tognetti L, Cartocci A, Cinotti E, Moscarella E, Farnetani F, Carrera C, et al. Dermoscopy of early melanomas: variation according to the anatomic site. *Arch Dermatol Res*. 2021. doi: 10.1007/s00403-021-02226-x. Epub ahead of print. PMID: 33772339.
 21. Green A, MacLennan R, Youl P, Martin N. Site distribution of cutaneous melanoma in Queensland. *Int J Cancer*. 1993; 53: 232-6.
 22. Memon A, Bannister P, Rogers I, Sundin J, Al-Ayadhy B, James PW, et al. Changing epidemiology and age-specific incidence of cutaneous malignant melanoma in England: An analysis of the national cancer registration data by age, gender and anatomical site, 1981-2018, *The Lancet Regional Health - Europe*, Volume 2, 2021, 100024, ISSN 2666-7762, <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100024>
 23. Clark LN, Shin DB, Troxel AB, Khan S, Sober AJ, Ming ME. Association between the anatomic distribution of melanoma and sex. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 56: 768-73.
 24. Rouhani P, Hu S, Kirsner RS. Melanoma in Hispanic and Black Americans. *Cancer Control* 2008; 248-53. doi:10.1177/107327480801500308
 25. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2016. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2016 [cited 2017 Apr] (accessed 17.08.2021). <https://old.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-047079.pdf>
 26. Coory M, Baade P, Aitken J, Smithers M, McLeod GR, Ring I. Trends for in situ and invasive melanoma in

- Queensland, Australia, 1982-2002. *Cancer Causes Control*. 2006; 17: 21-7.
27. Shaikh WR, Dusza SW, Weinstock MA, Oliveria SA, Geller AC, Halpern AC. Melanoma Thickness and Survival Trends in the United States, 1989-2009, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2016; 108 (1). djv294, <https://doi.org/10.1093/jnci/djv294>
28. Joosse A, de Vries E, Eckel R, Nijsten T, Eggermont AAM, Hölzel D, et al. Gender Differences in Melanoma Survival: Female Patients Have a Decreased Risk of Metastasis, *J Invest Dermatol*. 2011; 131 (3): 719-26. ISSN 0022-202X, <https://doi.org/10.1038/jid.2010.354>.
29. Munsch C, Lauwers-Cances V, Lamant L, Gentil C, Rochaix P, Garrido I, et al. Breslow Thickness, Clark Index and Ulceration Are Associated with Sentinel Lymph Node Metastasis in Melanoma Patients: A Cohort Analysis of 612 Patients. *Dermatology* 2014; 229:183-9.