



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



ORIGINAL

Estudio multicéntrico de casos y controles sobre factores de riesgo de desarrollar un melanoma cutáneo en la Comunidad Valenciana

I. Ballester^a, V. Oliver^b, J. Bañuls^a, M. Moragón^c, F. Valcuende^d, R. Botella-Estrada^e
y E. Nagore^{e,*}

^a Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^b Servicio de Dermatología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

^c Servicio de Dermatología, Hospital Universitario San Juan de Alicante, Alicante, España

^d Servicio de Dermatología, Hospital La Plana de Villarreal, Alicante, España

^e Servicio de Dermatología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

Recibido el 4 de octubre de 2011; aceptado el 29 de enero de 2012

Disponible en Internet el 22 de mayo de 2012

PALABRAS CLAVE

Melanoma;
Factores de riesgo;
Epidemiología

Resumen

Introducción: En la población general es importante identificar aquellos subgrupos con un riesgo elevado de padecer un melanoma cutáneo, por la posibilidad de aplicar medidas preventivas y de detección temprana de la enfermedad. La mayoría de los estudios realizados que evalúan estos factores de riesgo tienen una aplicabilidad limitada en nuestro medio, debido a que las poblaciones estudiadas están sometidas a distintos factores ambientales y los rasgos pigmentarios son diferentes.

Objetivos: Identificar qué características fenotípicas individuales y relacionadas con la exposición solar son factores de riesgo para desarrollar un melanoma cutáneo en la población de la Comunidad Valenciana.

Métodos: Realizamos un estudio multiinstitucional observacional de casos y controles. Fueron incluidos 242 casos de melanoma incidentes tratados en 5 hospitales, y 173 controles recogidos entre los acompañantes de los pacientes entre enero de 2007 y junio de 2008. La información fue recogida mediante un cuestionario estandarizado y validado. Fue calculada la *odds ratio* (OR) para cada variable y ajustada mediante regresión logística múltiple.

Resultados: Los fototipos I-II, el color de pelo rubio o pelirrojo, el color de ojos claro, la presencia de abundantes nevos melanocíticos y los antecedentes personales de queratosis actínicas o de cáncer cutáneo no melanoma fueron los factores de riesgo estadísticamente significativos. Tras el estudio multivariado solo el color de pelo rubio o pelirrojo (OR = 1,9), la presencia de múltiples nevos melanocíticos (OR = 3,1), los fototipos I-II (OR = 2,1) y los antecedentes personales de queratosis actínicas (OR = 3,5) o de cáncer cutáneo no melanoma (OR = 8,1) se mantuvieron en el modelo como las variables predictivas independientes relacionadas con el desarrollo de melanoma.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eduyame@meditex.es (E. Nagore).

KEYWORDS

Melanoma;
Risk factors;
Epidemiology

Conclusiones: Nuestro estudio apoya la importancia de una serie de factores que indican predisposición genética (color de pelo y fototipo) y ambientales relacionados con la exposición solar. Los pacientes con múltiples nevos melanocíticos adquiridos, y también aquellos con marcadores de daño solar crónico (queratosis actínicas y cáncer cutáneo no melanoma), presentaron un significativo aumento del riesgo.

© 2011 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Multicenter Case-Control Study of Risk Factors for Cutaneous Melanoma in Valencia, Spain**Abstract**

Introduction: It is important to identify subgroups within the general population that have an elevated risk of developing cutaneous melanoma because preventive and early-detection measures are useful in this setting. The findings of most studies that have evaluated risk factors for cutaneous melanoma are of limited application in Spain because the populations studied have different pigmentary traits and are subject to different environmental factors.

Objective: To identify the phenotypic characteristics and amount of exposure to sunlight that constitute risk factors for cutaneous melanoma in the population of the Autonomous Community of Valencia, Spain.

Methods: We performed a multicenter observational case-control study. In total, the study included 242 patients with melanoma undergoing treatment in 5 hospitals and 173 controls enrolled from among the companions of the patients between January 2007 and June 2008. The information was collected by means of a standardized, validated questionnaire. The odds ratio (OR) was calculated for each variable and adjusted using a multiple logistic regression model.

Results: The risk factors found to be statistically significant were skin phototypes I and II, blond or red hair, light eye color, abundant melanocytic nevi, and a personal history of actinic keratosis or nonmelanoma skin cancer. After the multivariate analysis, only blond or red hair (OR = 1.9), multiple melanocytic nevi (OR = 3.1), skin phototypes I and II (OR = 2.1), and a personal history of actinic keratosis (OR = 3.5) or nonmelanoma skin cancer (OR = 8.1) maintained significance in the model as independent predictive variables for melanoma.

Conclusions: Our study supports the importance of certain factors that indicate genetic predisposition (hair color and skin phototype) and environmental factors associated with exposure to sunlight. Patients with multiple acquired melanocytic nevi and patients with markers of chronic skin sun damage (actinic keratosis and nonmelanoma cancer) presented a significant increase in risk.

© 2011 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

El melanoma cutáneo (MC) es un tumor maligno originado a partir de los melanocitos de la piel. Su incidencia y mortalidad ha aumentado de forma progresiva durante las últimas décadas¹. El porcentaje de pacientes que desarrollarán metástasis depende en gran medida del espesor tumoral que, de forma más o menos variable, se encuentra en relación con la precocidad en el diagnóstico de la lesión². La detección y el tratamiento precoz son fundamentales en el melanoma, puesto que si el tumor se detecta en fases iniciales pueden obtenerse tasas de curación superiores al 90%^{2,3}.

En la población general es importante identificar aquellos subgrupos con un riesgo elevado de padecer un melanoma por la posibilidad de aplicar medidas preventivas encaminadas a la detección temprana de la enfermedad, y para conocer qué características o factores específicos los ponen en riesgo para tratar de modificarlos, siempre que esto sea factible.

La mayor parte de los esfuerzos por conocer qué factores de riesgo están implicados en el melanoma cutáneo se han realizado en poblaciones de origen anglosajón o en el norte de Europa^{1,4,5}. Sin embargo, tienen una aplicabilidad limitada en nuestro medio debido a que están sometidos a factores ambientales distintos, tales como la intensidad de la radiación ultravioleta, y los rasgos pigmentarios también son diferentes. También se han realizado estudios en otros países europeos del área mediterránea con menor incidencia de melanoma^{6,7}. Los estudios más importantes llevados a cabo hasta la fecha han sido reevaluados mediante varios metaanálisis, en los que se ha podido establecer una estimación del valor que tiene cada uno de los factores de riesgo⁸⁻¹⁰. En nuestro medio solo hay dos trabajos sobre factores de riesgo publicados, realizados en una población de 116 pacientes diagnosticados de melanoma en Granada^{11,12}. En estos trabajos se observó la importancia del fenotipo cutáneo (color del pelo, número de nevos melanocíticos, fototipo) y del grado de exposición solar como factores de riesgo.

Con el objetivo de conocer los factores de riesgo de desarrollar un MC en nuestra población, su relación con las características fenotípicas individuales y la exposición solar, se efectuó un estudio de casos y controles en la población de nuestra área de salud de la Comunidad Valenciana.

Sujetos y métodos

Realizamos un estudio multiinstitucional observacional prospectivo de casos y controles. La población de nuestro estudio estuvo formada por los todos los casos de melanoma incidentes tratados en los Servicios de Dermatología de los siguientes hospitales de la Comunidad Valenciana: Instituto Valenciano de Oncología (IVO), Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV), Hospital de la Plana de Villarreal (HLPC), Hospital General Universitario de Alicante (HGUA) y Hospital Clínico San Juan de Alicante (HCSJA). Fueron incluidos los pacientes con melanoma con confirmación histológica y que recibieron el tratamiento definitivo en estos servicios entre enero de 2007 y junio de 2008. Solo se incluyeron los 3 tipos anatomoclínicos más frecuentes: melanoma de extensión superficial, melanoma sobre lentigo maligno y melanoma nodular. No se incluyeron los casos de melanoma lentiginoso acral por los diferentes factores de riesgo asociados. El estudio fue aprobado por el comité de investigación del IVO.

Los individuos del grupo control incluidos en el estudio fueron seleccionados entre los acompañantes de los pacientes vistos en los servicios de dermatología, excluyendo a los familiares de los pacientes con melanoma, en la misma área geográfica.

Se obtuvo el consentimiento por escrito para participar en el estudio de todos los pacientes. La información se recopiló directamente de los pacientes y los controles mediante un cuestionario estandarizado con entrevista personal. No se ocultó al investigador si las encuestas eran realizadas por casos o controles. El cuestionario fue elaborado mediante la adaptación de otro previamente validado en la literatura¹³.

Las variables que fueron recogidas en el estudio pueden clasificarse en:

1. Epidemiológicas: sexo, edad, localidad de nacimiento, nivel de estudios.
2. Fenotípicas: fototipo (I-II/III-IV), color de ojos (oscuros/claros) y del pelo (moreno/castaño, rubio o pelirrojo), número de nevos melanocíticos comunes (ausencia/pocos, bastantes/muchos), número de efélides en la cara (ninguna/pocas, bastantes/muchas), número de efélides en los brazos (ninguna/pocas, bastantes/muchas). Para la clasificación del número de nevos melanocíticos y del de efélides se utilizaron los esquemas gráficos cualitativos utilizados en el trabajo anteriormente mencionado¹³.
3. Factores ambientales: la información en relación con la exposición solar incluía preguntas relativas a la exposición solar durante toda la vida. Se adjuntó además en el cuestionario una tabla en la que se especificaba las horas de máxima exposición solar de forma separada por periodos de vida: en la infancia, la adolescencia y la edad adulta. Fueron recogidas la media de horas de exposición solar laboral (entre semana y fines de semana), el número

de horas de exposición solar no laboral (entre semana, durante los fines de semana o en el periodo vacacional), los antecedentes de quemaduras solares severas (0-1, 2-4, ≥ 5), los antecedentes de exposición a cabinas de bronceado (0, 1-10, 11-20, 21-60, > 60), la edad de la primera exposición a cabinas de rayos UVA (< 20 , 20-40, ≥ 41) y la utilización de fotoprotectores solares (sí/no).

4. Antecedentes personales de queratosis actínicas o de cáncer cutáneo no melanoma (sí/no) y antecedentes familiares de melanoma en primer grado o de otros cánceres (sí/no).

Casos

Se incluyeron un total de 242 casos de MC diagnosticado en los siguientes hospitales de la Comunidad Valenciana: 137 pacientes diagnosticados en el IVO (56,6%), 56 del CHGUV (23,1%), 26 del HGUA (10,7%), 13 del HCSJA (5,4%) y 10 del HLPC (4,1%).

El grupo estuvo constituido por 128 hombres (52,9%) y 114 mujeres (47,1%). La edad mediana era de 57 años (43-69). El grupo estuvo formado por 227 españoles (93,8%) y 15 extranjeros (6,2%).

Controles

En el grupo control se incluyeron 173 sujetos. Entre estos 120 de los controles eran esposos/esposas de pacientes con MC (70,7%), 24 eran amigos (14,2%) y 25 eran acompañantes de pacientes por otros motivos diferentes al MC (15,1%).

El grupo estuvo constituido por 61 hombres (35,3%) y 112 mujeres (64,7%). La edad mediana era de 54 años (42-64) y un 98,2% eran de origen español.

Se estudiaron las principales variables en el grupo de enfermos con melanoma y el grupo control para valorar la homogeneidad de ambos grupos mediante el test de la Ji cuadrado. El test exacto de Fisher fue utilizado para variables que con frecuencias esperadas de 5 o menos sujetos. Se calcularon los valores de las *odds ratio* (OR) mediante regresión logística, tanto univariada como multivariada. En el estudio multivariado se incluyeron los factores de riesgo significativos en el estudio univariado y se ajustó por sexo. La importancia relativa de los factores pronósticos se midió mediante el valor de Ji cuadrado, basada en la prueba de Wald del coeficiente asociado con cada factor pronóstico en el modelo de regresión. Los factores que obtuvieron mayores valores para la Ji cuadrado fueron más significativos en cada modelo. Los valores de probabilidad usados para la identificación de la heterogeneidad entre grupos se ajustaron para comparaciones múltiples usando la corrección de Bonferroni. Fue considerada significativa la obtención de un valor de $p < 0,05$. El estudio estadístico se realizó con el paquete estadístico incluido en el programa SPSS®, versión 19.

Resultados

De los 415 participantes seleccionados para el estudio 189 eran hombres (45,5%) y 226 eran mujeres (54,5%), con una edad mediana 56 años (intervalo intercuartílico de 43 y 67

años). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de sexos entre los casos y controles ($p = 0,002$). Fue constatado un predominio de mujeres en el grupo control (64,7%) y de varones en el grupo con melanoma (52,9%). Respecto a la edad no se encontraron diferencias significativas por grupos de edad clasificados en menores o iguales de 40 años y mayores 40 años. El 79,5% de los casos de melanoma y el 79,8% de los controles fueron de edad igual o superior a 41 años.

La *tabla 1* describe la distribución de las variables recogidas en el estudio. Las variables fenotípicas que presentaron diferencias significativas fueron: el fototipo bajo (I-II), el color de pelo rubio o pelirrojo, el color de ojos claro y la presencia de abundantes nevos melanocíticos. Mientras que un 50,4% de los pacientes con melanoma tenía un fototipo I-II, solo un 29,4% de los controles tenía esta característica. Los pacientes con fototipo I-II presentaron el doble de riesgo de desarrollar un melanoma que los pacientes con fototipos III/IV (OR: 2,44; IC 95% OR: 1,60-3,70). Se encontró también que las personas de pelo rubio o pelirrojas tenían una OR de 2,08 respecto a las de pelo castaño o negro (IC 95%: 1,40-3,10). El color de ojos claro presentó una OR de 1,51 respecto al oscuro (IC 95%: 1,01-2,27). Aquellos con abundantes nevos melanocíticos presentaron una OR de 3,01 respecto a los pacientes sin nevos (IC 95%: 1,80- 5,00). No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos respecto a la presencia de abundantes efélides en la cara o en los brazos.

En relación con los antecedentes personales, las variables que presentaron diferencias significativas fueron: la historia de queratosis actínicas y la historia personal de cáncer cutáneo no melanoma. Un 16% de los pacientes con melanoma presentaron antecedentes personales de queratosis actínicas frente a un 5,4% de los pacientes que las no tuvieron (OR: 3,37, IC 95%: 1,58-7,18). La OR en los pacientes con antecedentes de cáncer cutáneo no melanoma fue de 12,10 respecto a los que no tenían este antecedente (IC 95%: 2,85-58,45).

Entre los factores ambientales analizados no se encontraron diferencias significativas en las variables estudiadas, que incluyeron: utilización de fotoprotectores, fotoexposición laboral frecuente, exposición solar no laboral entre semana, fines de semana o en periodo vacacional, antecedentes de exposición a cabinas de bronceado, edad de la primera exposición a cabinas de rayos UVA y la historia de quemaduras solares no presentaron diferencias entre ambos grupos.

Tampoco se encontraron diferencias significativas al analizar los antecedentes familiares de melanoma o de cualquier otro tipo de cáncer.

Por orden de importancia, de acuerdo con el valor de la Ji cuadrado (prueba de Wald), se observó que la presencia de abundantes nevos melanocíticos, el fototipo cutáneo I/II, los antecedentes personales de cáncer cutáneo no melanoma, el color de pelo claro y los antecedentes de queratosis actínicas fueron las características que más se relacionaron con el desarrollo de melanoma.

Después de realizar el estudio multivariado ajustado por sexo, el color de pelo, el número de nevos melanocíticos, el fototipo cutáneo y los antecedentes personales de queratosis actínica o cáncer cutáneo no melanoma se mantuvieron en el modelo como las variables predictivas independientes

relacionadas con el desarrollo de melanoma (*tabla 2*). Los pacientes con antecedentes personales de cáncer cutáneo no melanoma presentaron el mayor aumento de riesgo de MC (OR: 8,14; IC 95%: 1,77-37,33).

Discusión

En la valoración de los resultados de este estudio hay que tener en cuenta una serie de limitaciones. Por un lado los posibles sesgos derivados de la selección del grupo control, que fue ligeramente inferior al grupo de casos. No se utilizaron medidas de emparejamiento para la selección de los controles, aunque en el estudio multivariante se ajustó para el sexo, que representaba la principal diferencia epidemiológica entre ambos grupos. También se intentaron recoger el mayor número de variables que pudieran actuar como factores de confusión para poder ser tratadas en la fase de análisis. El grupo mayoritario de controles (70%) se obtuvo entre esposos/esposas de pacientes con melanoma. Esto pudo haber tenido algún impacto en la obtención de diferencias significativas, sobre todo en la valoración de las medidas de exposición solar, por tener hábitos de exposición solar similares. Por otra parte, cabe señalar que todos los datos fueron recogidos utilizando un cuestionario estandarizado, aunque realizado por diferentes observadores, existiendo la posibilidad de un sesgo de clasificación en la exploración física. Se asume el sesgo de memoria que pueden tener los pacientes para recordar el número de quemaduras y de tiempo de fotoexposición. Por otra parte, la solidez de los resultados mostrados está avalada por la corrección del valor de la p para comparaciones múltiples mediante la prueba de Bonferroni, que minimiza la probabilidad de encontrar hallazgos significativos debidos al azar por evaluar muchas variables.

Estudios epidemiológicos previos en poblaciones del norte de Europa han establecido que los individuos de piel, pelo y ojos claros tienen mayor riesgo de MC que los sujetos con rasgos más oscuros¹⁴⁻¹⁶. Nuestros resultados en una población mediterránea muestran que solo la presencia de un fototipo I-II y el color de pelo claro aparecen como factores de riesgo estadísticamente significativos. Estos datos apoyan la importancia de las características pigmentarias individuales como factores de riesgo del MC también en la población mediterránea, con rasgos más oscuros y con menor incidencia de melanoma que en las poblaciones nórdicas y anglosajonas.

Algunos autores han descrito que el pelo rubio o pelirrojo son factores de riesgo para el desarrollo de MC^{17,18}, mientras que para otros no son factores de riesgo independientes al ajustar por los factores de confusión¹⁹⁻²¹.

Aunque el color de ojos fue un factor de riesgo en el estudio bivalente, no se mantuvo como una variable significativa después de ajustar las variables en el estudio multivariante. Tampoco encontramos diferencias significativas en el número de efélides. Sin embargo, se ha postulado que todos estos caracteres están relacionados entre sí, y son probablemente dependientes de la sensibilidad al sol que presentan los individuos con fototipos bajos (I-II)¹¹.

El número de nevos melanocíticos ha sido descrito como un factor de riesgo mayor para el desarrollo de MC en niños y adultos⁸. Coincidiendo con otros autores, nuestro estudio

Tabla 1 Diferencias en las características epidemiológicas, fenotípicas, factores ambientales y antecedentes familiares entre los casos de melanoma y los controles. Estudio univariado

Variables	Casos (n = 242)		Controles (n = 173)		p*	OR	IC 95%
Epidemiológicas							
<i>Edad Mediana (P25-P75)</i>	57 (43-69)		54 (42-64)		0,04**		
<i>Edad</i>					N.S.	1,01	0,62-1,65
≤ 40	49	20,5%	34	20,2%			
> 40***	190	79,5%	134	79,8%			
<i>Sexo</i>					0,002	2,06	1,38-3,07
Hombre	128	52,9%	61	35,3%			
Mujer***	114	47,1%	112	64,7%			
<i>Nivel de estudios</i>					N.S.	0,89	0,59-1,36
Escuela elemental < 14 años	77	33%	60	35,5%			
Escuela superior ≥ 14***	156	67%	109	64,5%			
Fenotípicas							
<i>Fototipo</i>					0,002	2,44	1,60-3,70
Claro (I-II)	119	50,4%	50	29,4%			
Oscuro (III-IV)***	117	49,6%	120	70,6%			
<i>Color de pelo</i>					0,002	2,08	1,40-3,10
Rubio /pelirrojo	142	58,7%	70	40,5%			
Castaño/negro***	100	41,3%	103	50,5%			
<i>Color de ojos</i>					N.S.	1,51	1,01-2,27
Claros	100	41,3%	55	31,8%			
Oscuros***	142	58,7%	118	68,2%			
<i>Efélides en cara</i>					N.S.	1,97	1,11-3,51
Muchas/abundantes	47	19,8%	19	11,1%			
Pocas /ninguna***	190	80,2%	152	88,9%			
<i>Efélides en brazos</i>					N.S.	2,28	1,26-4,13
Muchas/abundantes	48	20,3%	17	10%			
Pocas/ninguna***	189	90%	153	79,7%			
<i>N.º nevos melanocíticos</i>					0,002	3,01	1,80-5,00
Muchos/bastantes	81	34,3%	24	14,8%			
Pocos/algunos***	155	65,7%	138	85,2%			
Ambientales							
<i>N.º quemaduras solares con ampollas</i>					N.S.		
0-1	64	26,6%	66	38,6%		0,58	0,13-2,54
2-4	172	71,4%	102	59,6%		0,57	0,38-0,88
≥ 5***	5	2,1%	3	1,8%		1	1
<i>N.º horas exposición solar diarias los fines de semana</i>					N.S.	1,48	0,06-2,23
≥ 1 h	180	75,3%	115	67,3%			
< 1 h***	59	24,7%	56	32,7%			
<i>N.º horas de exposición solar diarias entre semana</i>					N.S.	1,39	0,93-2,07
≥ 1 h	144	60,3%	88	52,1%			
< 1 h***	95	39,7%	81	47,9%			
<i>N.º horas de exposición solar diarias en vacaciones</i>					N.S.	1,15	0,74-1,78
≥ 1 h	174	73,1%	120	70,2%			
< 1 h***	64	26,9%	51	29,8%			
<i>Trabajo en exteriores</i>					N.S.	1,78	1,06-2,97
Sí	58	23,96%	26	15,02%			
No***	184	76,03%	147	84,97%			
<i>Fotoprotectores</i>					N.S.	1,64	1,07-2,53
No	89	37,4%	45	26,6%			
Sí***	149	62,6%	124	73,4%			
<i>Exposición a cabinas de bronceado</i>					N.S.	0,89	0,51-1,89
Sí	32	14%	25	15,3%			
No***	197	86%	138	84,7%			
<i>Edad primera exposición a cabinas de bronceado</i>					N.S.		
< 20 años	5	2,2%	5	3,1%		1,42	0,41-5,02
≥ 21 años	27	11,8%	19	11,7%		1,01	0,54-1,88

Tabla 1 (Continuación)

Variables	Casos (n = 242)		Controles (n = 173)		p*	OR	IC 95%
Nunca***	197	86%	138	85,2%		1	1
Antecedentes personales							
<i>Queratosis actínicas</i>					0,021	3,37	1,58-7,18
Sí	38	16%	9	5,4%			
No***	199	84%	159	94,6%			
<i>Cáncer cutáneo no melanoma</i>					0,002	12,11	2,85-51,31
Sí	31	12,9%	2	1,2%			
No***	210	87,1%	164	98,8%			
Antecedentes familiares							
<i>Antecedentes familiares de melanoma</i>					N.S.	1,07	0,51-2,31
Sí	18	7,4%	12	9,2%			
No***	224	92,6%	161	90,8%			
<i>Antecedentes familiares de cáncer no melanoma</i>					N.S.	1,30	0,87-1,92
Sí	109	45%	67	38,07%			
No***	133	55%	106	61,3%			

* Valor de la p tras la corrección mediante la prueba de Bonferroni.

** Prueba «t» Student.

*** Variable de referencia para el cálculo de la *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; N.S.: no significativa; OR: *odds ratio*.

mostró un riesgo positivo asociado a MC en los pacientes con mayor número de nevos melanocíticos.

Existen datos controvertidos publicados en relación con el riesgo de MC y el tipo de exposición solar, según sea crónica o intermitente. Algunos estudios sugieren un mayor riesgo asociado a la exposición solar intermitente^{9,18,19,22}. Los resultados de nuestro estudio sugirieron un aumento del riesgo de MC asociado con la exposición solar intensa en pacientes con historia previa de quemaduras solares, pero que no fue significativa. Similar a nuestros resultados, otros estudios del área mediterránea no han demostrado asociación entre las quemaduras y el riesgo de melanoma^{6,20,23}. Esta variación en la asociación apoya que la influencia de las quemaduras sobre el riesgo de MC puede estar

influenciada por la latitud, fototipos más resistentes a la exposición solar o incluso conductas diferentes, protegiéndose más de la exposición solar. Sin embargo, tampoco puede descartarse una infraestimación al valorar el número de quemaduras por los pacientes.

También encontramos un incremento del riesgo de MC en los pacientes sometidos a una exposición solar crónica laboral, que sin embargo no fue significativa. Esto podría ser debido, al menos en parte, a la evaluación conjunta de los diferentes tipos de MC, en particular el lentigo maligno respecto a las otras dos variantes, que tienen unas características epidemiológicas diferentes.

No encontramos diferencias significativas al analizar diferencias en la exposición solar diaria realizada entre semana, fines de semana o durante el periodo vacacional. Uno de los motivos puede ser el tamaño muestral insuficiente de nuestro estudio para evaluar posibles diferencias entre estos grupos. También creemos que la exposición solar puede ser una variable difícil de medir objetivamente, ya que nuestro medio está sometido a una intensa exposición solar de forma continua, por lo que puede ser difícil diferenciar la exposición solar crónica de la exposición solar recreativa intermitente.

La relación con la exposición solar crónica se hace evidente al evaluar el riesgo relacionado con la presencia de queratosis actínicas y de cáncer cutáneo no melanoma, respuestas biológicas relacionadas estrechamente con una importante exposición crónica acumulada al sol²⁴. En nuestra serie encontramos un aumento del riesgo de MC en los pacientes con estos antecedentes. También se han confirmado en diversos estudios como importantes marcadores de riesgo, demostrando la importancia de la exposición solar acumulada en la etiopatogenia del MC²⁵.

Tampoco conseguimos demostrar la importancia de la ausencia de fotoprotectores como factor de riesgo. En otras series hemos encontrado resultados similares. Holman et al.²⁶ y Osterlind et al.²⁷ no encontraron modificación del

Tabla 2 Factores de riesgo de melanoma cutáneo. Estudio multivariante ajustado por sexo

Variables	Análisis multivariante	
	OR	IC 95%
Fototipo I-II (vs. III-IV)	2,13	1,33-3,91
Color de pelo rubio/pelirrojo (vs. castaño-oscuro)	1,93	1,21-3,09
Color de ojos claros (vs. oscuros)	0,92	0,56-1,53
Muchos/bastantes nevos melanocíticos (vs. pocos-algunos)	3,12	1,78-5,46
Presencia de queratosis actínicas (vs. ausencia)	3,51	1,32-9,34
Antecedentes de cáncer cutáneo no melanoma (vs. ausencia)	8,14	1,77-37,33

riesgo. Beitner et al.¹⁴ comunicaron un exceso paradójico del riesgo en sujetos que utilizaban fotoprotectores con frecuencia, sugiriendo que estos productos permitirían a los individuos una exposición más prolongada al sol, o que algún agente químico de estos compuestos podría incrementar el riesgo del MC. Sin embargo, muchos de estos estudios incluyeron a sujetos que no disponían de fotoprotectores eficaces durante su exposición solar en la juventud, y no fueron controlados como factor de confusión el tipo de exposición solar realizada ni el tipo de fotoprotector. En un metaanálisis realizado se encontró un incremento del riesgo de MC asociado a la utilización de fotoprotectores en los países con latitudes > 40° sobre el ecuador²⁸. Sin embargo, esta asociación no fue significativa en países con latitudes menores sobre el ecuador. Estas diferencias podrían deberse más al fototipo cutáneo que a diferencias en la radiación UV.

No encontramos asociación con la utilización de rayos UVA, aunque solo una pequeña proporción de nuestro estudio los había utilizado en alguna ocasión (13,7%). Los resultados iniciales en la literatura fueron controvertidos. Así, un estudio multicéntrico realizado en 5 países europeos no demostró una asociación significativa²⁹. Sin embargo, otro metaanálisis reciente sí que demostró un riesgo de 1,15 de MC (IC 95%, 1,00-1,31)³⁰. Este riesgo no se asoció con la dosis recibida, aunque sí se observó un riesgo significativo cuando la primera exposición era en menores de 35 años, motivo por el cual la OMS lo ha clasificado como carcinógeno. Parecen necesarios nuevos estudios en la población española que aclaren posibles diferencias relacionadas con la idiosincrasia de nuestro país.

En conclusión, este estudio de casos y controles sobre factores de riesgo de MC apoya la importancia de una serie de factores que indican predisposición genética (color de pelo y fototipo) y ambientales relacionados con la exposición solar. Los pacientes con múltiples nevos melanocíticos adquiridos, y también aquellos con marcadores de daño solar crónico (queratosis actínicas y cáncer cutáneo no melanoma), presentaron un significativo aumento del riesgo. El valor destacado del antecedente personal de cáncer cutáneo no melanoma como factor de riesgo subraya la importancia de la exploración física y la educación sanitaria de los pacientes que hayan padecido un cáncer de este tipo para ayudar a la detección precoz del melanoma cutáneo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiación

Este estudio ha sido realizado gracias a una Ayuda para el Desarrollo de Proyectos de Investigación de la Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana; número de expediente: AP-098/07.

Bibliografía

- Garbe C, McLeod GR, Buettner PG. Time trends of cutaneous melanoma in Queensland, Australia and Central Europe. *Cancer*. 2000;89:1269-78.
- Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol*. 2001;19:3622-34.
- Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2001;19:3635-48.
- Bataille V, Winnett A, Sasieni P, Newton Bishop JA, Cuzick J. Exposure to the sun and sunbeds and the risk of cutaneous melanoma in the UK: a case-control study. *Eur J Cancer*. 2004;40:429-35.
- Elwood JM, Whitehead SM, Davison J, Stewart M, Galt M. Malignant melanoma in England: risks associated with naevi, freckles, social class, hair colour, and sunburn. *Int J Epidemiol*. 1990;19:801-10.
- Fargnoli MC, Piccolo D, Altobelli E, Formicone F, Chimenti S, Peris K. Constitutional and environmental risk factors for cutaneous melanoma in an Italian population. A case-control study. *Melanoma Res*. 2004;14:151-7.
- Nikolaou VA, Sypsa V, Stefanaki I, Gogas H, Papadopoulos O, Polydorou D, et al. Risk associations of melanoma in a Southern European population: results of a case/control study. *Cancer Causes Control*. 2008;19:671-9.
- 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*. 2005;41:28-44.
- Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer*. 2005;41:45-60.
- Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer*. 2005;41:2040-59.
- Rodenas JM, Delgado-Rodríguez M, Farinas-Alvarez C, Herranz MT, Serrano S. Melanocytic nevi and risk of cutaneous malignant melanoma in southern Spain. *Am J Epidemiol*. 1997;145:1020-9.
- Rodenas JM, Delgado-Rodríguez M, Herranz MT, Tercedor J, Serrano S. Sun exposure, pigmentary traits, and risk of cutaneous malignant melanoma: a case-control study in a Mediterranean population. *Cancer Causes Control*. 1996;7:275-83.
- Aitken JF, Green AC, MacLennan R, Youl P, Martin NG. The Queensland Familial Melanoma Project: study design and characteristics of participants. *Melanoma Res*. 1996;6:155-65.
- Beitner H, Norell SE, Ringborg U, Wennersten G, Mattson B. Malignant melanoma: aetiological importance of individual pigmentation and sun exposure. *Br J Dermatol*. 1990;122:43-51.
- Elwood JM, Gallagher RP, Hill GB, Spinelli JJ, Pearson JC, Threlfall W. Pigmentation and skin reaction to sun as risk factors for cutaneous melanoma: Western Canada Melanoma Study. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;288:99-102.
- Holman CD, Armstrong BK. Pigmentary traits, ethnic origin, benign nevi, and family history as risk factors for cutaneous malignant melanoma. *J Natl Cancer Inst*. 1984;72:257-66.
- Bliss JM, Ford D, Swerdlow AJ, Armstrong BK, Cristofolini M, Elwood JM, et al. Risk of cutaneous melanoma associated with pigmentation characteristics and freckling: systematic overview of 10 case-control studies. The International Melanoma Analysis Group (IMAGE). *Int J Cancer*. 1995;62:367-76.
- Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S, et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol*. 1994;102:695-9.
- Grulich AE, Bataille V, Swerdlow AJ, Newton-Bishop JA, Cuzick J, Hersey P, et al. Naevi and pigmentary characteristics as risk factors for melanoma in a high-risk population: a

- case-control study in New South Wales, Australia. *Int J Cancer*. 1996;67:485-91.
20. Landi MT, Baccarelli A, Calista D, Pesatori A, Fears T, Tucker MA, et al. Combined risk factors for melanoma in a Mediterranean population. *Br J Cancer*. 2001;85:1304-10.
 21. Loria D, Matos E. Risk factors for cutaneous melanoma: a case-control study in Argentina. *Int J Dermatol*. 2001;40:108-14.
 22. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer*. 1997;73:198-203.
 23. Carli P, Biggeri A, Giannotti B. Malignant melanoma in Italy: risks associated with common and clinically atypical melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:734-9.
 24. Holman CD, Armstrong BK. Cutaneous malignant melanoma and indicators of total accumulated exposure to the sun: an analysis separating histogenetic types. *J Natl Cancer Inst*. 1984;73:75-82.
 25. Dubin N, Moseson M, Pasternack BS. Epidemiology of malignant melanoma: pigmentary traits, ultraviolet radiation, and the identification of high-risk populations. *Recent Results Cancer Res*. 1986;102:56-75.
 26. Holman CD, Armstrong BK, Heenan PJ. Relationship of cutaneous malignant melanoma to individual sunlight-exposure habits. *J Natl Cancer Inst*. 1986;76:403-14.
 27. Osterlind A, Tucker MA, Stone BJ, Jensen OM. The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. IV. No association with nutritional factors, alcohol, smoking or hair dyes. *Int J Cancer*. 1988;42:825-8.
 28. Gorham ED, Mohr SB, Garland CF, Chaplin G, Garland FC. Do sunscreens increase risk of melanoma in populations residing at higher latitudes? *Ann Epidemiol*. 2007;17:956-63.
 29. Bataille V, Boniol M, De Vries E, Severi G, Brandberg Y, Sasieni P, et al. A multicentre epidemiological study on sunbed use and cutaneous melanoma in Europe. *Eur J Cancer*. 2005;41:2141-9.
 30. International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light, skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer*. 2007;120:1116-22.