ACTAS Dermo-Sifiliográficas 116 (2025) 527–533

ACADEMIA ESPAÑOLA DE DERMATOLOGÍA Y VENEREOLOGÍA

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at www.actasdermo.org

COMUNICACIÓN BREVE

Estudio prospectivo multicéntrico de casos y controles del exposoma en melanoma

A. Navarro-Bielsa[a,1], T. Gracia-Cazaña[a,1], M. Almagro[b], S. De-la-Fuente-Meira[c], Á. Florez[d], O. Yélamos[e], T. Montero-Vilchez[f], C. González-Cruz[g], A. Diago[a], I. Abadías-Granado[h], V. Fuentelsaz[i], M. Colmenero[j], J. Bañuls[k], S. Arias-Santiago[f], A. Buendía-Eisman[l], M. Almenara-Blasco[a], P. Gil-Pallares[m,*] e Y. Gilaberte[a]

[a] *Dermatología, Hospital Universitario Miguel Servet, IIS Aragón, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España*
[b] *Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, España*
[c] *Dermatología, Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza, España*
[d] *Dermatología, Hospital Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España*
[e] *Dermatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España*
[f] *Dermatología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Instituto de investigación IBS, Granada, España*
[g] *Dermatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España*
[h] *Dermatología, Hospital de Barbastro, Huesca, España*
[i] *Dermatología, Hospital Royo Villanova, Zaragoza, España*
[j] *Dermatología, Hospital Costa del Sol, Marbella, España*
[k] *Dermatología, Hospital General Universitario de Alicante, ISABIAL, Alicante, España*
[l] *Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, España*
[m] *Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol, Universidad de Santiago de Compostela, A Coruña, España*

Recibido el 18 de marzo de 2024; aceptado el 27 de septiembre de 2024

PALABRAS CLAVE
Exposoma;
Melanoma;
Dieta;
Exposición ambiental

Resumen La radiación ultravioleta es el principal agente etiológico del cáncer de piel. Otros factores como la contaminación, la dieta y el estilo de vida también pueden contribuir. Nuestro objetivo fue investigar la asociación del melanoma y los factores del exposoma en la población española con un estudio prospectivo de casos y controles multicéntrico. Se incluyeron 73 pacientes con melanoma y 126 controles. El grupo melanoma tenía más trabajadores al aire libre, antecedentes de cáncer de piel, consumo de fármacos (ácido acetilsalicílico, antidepresivos e IECA, $p < 0,05$), estaba más expuesto al sol ($p < 0,001$) y sufría más quemaduras ($p = 0,04$). Los controles utilizaron la sombra ($p = 0,04$) o la ropa ($p < 0,001$) y el factor de protección solar (FPS) utilizado 15 años antes fue mayor ($p = 0,04$). Los factores del exposoma asociados a melanoma están relacionados con la exposición solar, la toma de fármacos y los alimentos. Las

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: pedrogilpallares@gmail.com (P. Gil-Pallares).
[1] Estas autoras han contribuido por igual en la realización del artículo.

https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.09.022
0001-7310/© 2024 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/).

estrategias de prevención deberían dirigirse a poblaciones específicas, como trabajadores al aire libre, promoviendo conductas seguras frente al sol, además de estilos de vida saludables desde la infancia.
© 2024 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/).

KEYWORDS
Exposome;
Melanoma;
Diet;
Environmental exposure

Multicenter, Prospective, Case-control Study of Exposome in Melanoma

Abstract UV radiation is the main etiological agent of skin cancer. Other factors such as pollution, diet and lifestyle are also contributing factors. Our aim was to investigate the association between melanoma and exposome factors in the Spanish population with a prospective multicenter case-control study. Case group included patients with melanoma while the control group included people who attended the consultations as companions without a past medical history of skin cancer. A total of 73 melanoma patients and 126 controls were included. The former group included more outdoor workers, a history of skin cancer, drug use (acetylsalicylic acid, antidepressants and ACE inhibitors, $p < 0.05$), more sun exposure ($p < 0.001$) and more sunburns ($p = 0.04$). Controls used shade ($p = 0.04$) or clothing ($p < 0.001$) and the sun protection factor (SPF) used 15 years earlier was higher ($p = 0.04$). Melanoma-related exposome factors are associated with sun exposure, drug intake and food. Prevention strategies should target specific populations, such as outdoor workers by promoting sun-safe behaviors and healthy lifestyle habits since childhood.
© 2024 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 concepto de exposoma hace referencia a todas las exposiciones ambientales y constituye un nuevo enfoque para el estudio del papel del medio ambiente en la salud humana[1]. La incidencia de cáncer de piel ha aumentado en los últimos 20 años, y en los próximos 20 años se prevé un incremento exponencial cercano al 100%, lo que llevará a niveles epidémicos de prevalencia[2]. En España las tasas brutas de incidencia de melanoma son de 8,8 casos por 100.000 personas-año en 2015[3], hasta 13,1 nuevos casos estimados en 2020[4].

La radiación ultravioleta (RUV) ha sido reconocida como el principal agente etiológico del cáncer de piel[5]. Sin embargo, cada vez hay más evidencia de que la contaminación ambiental y los contaminantes presentes en el agua, los alimentos o el estilo de vida también pueden influir. Por otro lado, en una concepción holística de la salud, cada vez es más necesario considerar la influencia del estrés o del sueño en la aparición del cáncer.

El objetivo de este estudio fue analizar la asociación entre el melanoma y variables del exposoma relacionadas con la exposición solar, la dieta, la contaminación, el estrés y el estilo de vida en la población española.

Participantes y métodos (Material suplementario S1)

Estudio multicéntrico, de casos y controles, realizado por 13 dermatólogos de diferentes hospitales de España, entre el 1 de abril de 2020 y el 31 de agosto de 2022. El grupo de casos fueron pacientes diagnosticados de melanoma, y el grupo control estuvo formado por personas sin antecedentes de cáncer de piel que acudieron a las consultas como acompañantes.

Se recogieron datos sobre edad, sexo, estado civil, ingresos, altura, peso, lugar de residencia, profesión, fenotipo, fototipo, medicación crónica, exposición al sol y hábitos de fotoprotección, dieta, exposición a contaminación, sustancias tóxicas y radiaciones ionizantes, estrés, horas de deporte y horas de sueño. La significación estadística se fijó en $p < 0,05$.

Resultados

Población de estudio, características del tumor y demográficas (tabla 1)

Se incluyeron 73 pacientes con melanoma (54,8% mujeres, edad media 56 años [DE 15,1]) y 126 controles (66,7% mujeres, edad media 55,7 años [DE 15]). El grupo con melanoma tenía un color de ojos y de pelo más claro ($p < 0,001$, $p = 0,01$ respectivamente), pero no hubo diferencias en el fototipo.

El 16,4% tenía antecedentes personales de cáncer de piel (50% melanoma, 33,3% carcinoma basocelular y 16,6% carcinoma epidermoide).

Hubo diferencias entre los lugares de trabajo ($p < 0,001$); el 25% del grupo melanoma trabajaba al aire libre frente al 5,2% de los controles.

Medicación crónica

Un mayor porcentaje de pacientes con melanoma consumía ácido acetilsalicílico (7,5% frente a 0,9%; $p = 0,01$), antidepresivos o hipnóticos (17,9% vs. 7%; $p = 0,02$) e inhibidores de

Tabla 1 Características sociodemográficas de la población

Variable		Melanoma	Control	Valor de p
Sexo, n (%)	Hombre	33 (45,2%)	42 (33,3%)	0,095
	Mujer	40 (54,8%)	84 (66,7%)	
Edad, media (DE)		56,0 (15,1)	55,7 (15,0)	0,891
Altura (cm), media (DE)		166,2 (9,7)	165,7 (8,8)	0,713
Peso (kg), media (DE)		71,7 (15,3)	70,5 (15,1)	0,574
IMC (kg/m^2), media (DE)		25,7 (3,8)	25,5 (4,5)	0,788
Color de pelo, n (%)	Pelirrojo	6 (8,2%)	-	0,008
	Rubio	8 (11,0%)	13 (10,7%)	
	Castaño claro	31 (42,5%)	42 (34,4%)	
	Castaño oscuro	22 (30,1%)	49 (40,2%)	
	Negro	6 (8,2%)	18 (14,8%)	
Color de ojos, n (%)	Azul	11 (15,7%)	13 (10,9%)	0,019
	Verde	12 (17,1%)	15 (12,6%)	
	Verde oscuro/marrón	5 (7,1%)	13 (10,9%)	
	Marrón claro	27 (38,6%)	27 (22,7%)	
	Marrón oscuro	15 (21,4%)	51 (42,9%)	
Fototipo, n (%)	I	6 (8,2%)	3 (2,4%)	0,290
	II	18 (24,7%)	33 (26,6%)	
	III	34 (46,6%)	52 (41,9%)	
	IV	9 (12,3%)	21 (16,9%)	
	V	6 (8,2%)	15 (12,1%)	
Localización del tumor, n (%)	Cabeza y cuello	11 (15,1%)	-	-
	Tronco	37 (50,7%)	-	-
	Extremidades superiores	13 (17,8%)	-	-
	Extremidades inferiores	15 (20,5%)	-	-
Historia personal de cáncer de piel, n (%)	Sí	12 (16,4%)	-	-
	Carcinoma basocelular	4 (33,3%)	-	-
	Carcinoma epidermoide	2 (16,6%)	-	-
	Melanoma	6 (50,0%)	-	-
Historia familiar de cáncer de piel, n (%)	Sí	7 (9,9%)	27 (22,7%)	0,009
	No	57 (80,3%)	70 (58,8%)	
	Desconocido	7 (9,9%)	22 (18,5%)	
Estado civil, n (%)	Soltero	18 (25,4%)	26 (20,8%)	0,144
	Casado	40 (56,3%)	87 (69,6%)	
	Separado	5 (7,0%)	7 (5,6%)	
	Viudo	8 (11,3%)	5 (4,0%)	
Ingresos anuales, n (%)	Menos de 15.000 €/año	11 (17,5%)	21 (20,8%)	0,440
	15.000- 25.000 €/año	25 (39,7%)	39 (38,6%)	
	25.000-50.000 €/año	18 (28,6%)	34 (33,7%)	
	Más de 50.000 €/año	9 (14,3%)	7 (6,9%)	
Entorno residencial, n (%)	Urbano	57 (78,1%)	101 (80,8%)	0,645
	Rural	16 (21,9%)	24 (19,2%)	
Lugar de trabajo actual, n (%)	Interior	48 (75,0%)	110 (94,8%)	< 0,001
	Exterior	16 (25,0%)	6 (5,2%)	
Trabajo exterior previo, n (%)	Sí	26 (61,9%)	11 (22,4%)	< 0,001
	No	16 (38,1%)	38 (77,6%)	
Horas diarias de exposición, media (DE)		5,0 (2,9)	4,3 (2,6)	0,629
Años de exposición, media (DE)		21,7 (9,8)	15,4 (10,8)	0,094
Exposición a químicos, n (%)	Sí	8 (11,6%)	13 (10,4%)	0,680
	No	59 (85,5%)	105 (84,0%)	
Exposición a radiación ionizante, n (%)	Sí	3 (4,2%)	8 (6,5%)	0,557
	No	64 (90,1%)	105 (84,7%)	

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; N: número de sujetos.

Tabla 2 Hábitos y prácticas de exposición solar

Variable		Melanoma	Control	Valor de p
Días/año realizando actividades al aire libre (tomar el sol) N (%)	Nunca	9 (12,5%)	29 (23,0%)	< 0,001
	1-5 días	6 (8,3%)	19 (15,1%)	
	6-30 días	27 (37,5%)	53 (42,1%)	
	31-90 días	15 (20,8%)	21 (16,7%)	
	> 90 días	15 (20,8%)	4 (3,2%)	
Días/año realizando actividades al aire libre (deporte), n (%)	Nunca	16 (22,2%)	31 (24,6%)	0,533
	1-5 días	10 (13,9%)	21 (16,7%)	
	6-30 días	15 (20,8%)	35 (27,8%)	
	31-90 días	12 (16,7%)	16 (12,7%)	
	> 90 días	19 (26,4%)	23 (18,3%)	
Horas/día realizando actividades al aire libre (tomar el sol), n (%)	1-2 horas	38 (58,5%)	76 (71,7%)	0,127
	3-4 horas	18 (27,7%)	25 (23,6%)	
	5-6 horas	6 (9,2%)	4 (3,8%)	
	> 6 horas	3 (4,6%)	1 (0,9%)	
Horas/día realizando actividades al aire libre (deporte), n (%)	1 - 2 horas	48 (84,2%)	92 (86,8%)	0,554
	3-4 horas	7 (12,3%)	13 (12,3%)	
	5-6 horas	1 (1,8%)	-	
	> 6 horas	1 (1,8%)	1 (0,9%)	
Uso de la sombra, n (%)	Nunca/rara vez	25 (34,7%)	28 (22,6%)	0,044
	A veces	20 (27,8%)	27 (21,8%)	
	Habitualmente/siempre	27 (37,5%)	69 (55,6%)	
Uso de gafas de sol, n (%)	Nunca/rara vez	19 (26,8%)	36 (28,8%)	0,782
	A veces	11 (15,5%)	23 (18,4%)	
	Habitualmente/siempre	41 (57,7%)	66 (52,8%)	
Uso de sombrero o gorra, n (%)	Nunca/rara vez	37 (50,7%)	67 (53,6%)	0,819
	A veces	18 (24,7%)	32 (25,6%)	
	Habitualmente/Siempre	18 (24,7%)	26 (20,8%)	
Uso de ropa, n (%)	Nunca/rara vez	50 (68,5%)	49 (39,8%)	< 0,001
	A veces	13 (17,8%)	42 (34,1%)	
	Habitualmente/siempre	10 (13,7%)	32 (26,0%)	
Exposición solar entre las 12 p. m.-4 p. m., n (%)	Nunca/rara vez	15 (20,5%)	23 (18,7%)	0,129
	A veces	22 (30,1%)	23 (18,7%)	
	Habitualmente/siempre	36 (49,3%)	77 (62,6%)	
Uso de protección solar, n (%)	Nunca/rara vez	19 (26,0%)	20 (16,3%)	0,211
	A veces	15 (20,5%)	24 (19,5%)	
	Habitualmente/siempre	39 (53,4%)	79 (64,2%)	
Hace 15 años estaba más expuesto a la radiación ultravioleta, n (%)	Sí	46 (63,0%)	78 (62,9%)	0,987
	No	27 (37,0%)	46 (37,1%)	
FPS utilizado hace 15 años, n (%)	No lo sé	24 (35,8%)	22 (18,2%)	0,011
	2-10	10 (14,9%)	11 (9,1%)	
	11-20	11 (16,4%)	17 (14,0%)	
	21-50	13 (19,4%)	37 (30,6%)	
	> 50	9 (13,4%)	34 (28,1%)	
FPS utilizado ahora, n (%)	No lo sé	7 (10,4%)	10 (8,3%)	0,317
	2-10	-	3 (2,5%)	
	11-20	4 (6,0%)	6 (5,0%)	
	21-50	24 (35,8%)	30 (25,0%)	
	> 50	32 (47,8%)	71 (59,2%)	

FPS factor de protección solar; N: número de sujetos.

la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (19,4% frente a 6,1%; p = 0,005) (tabla 1 del material suplementario).

Hábitos y prácticas de exposición solar (tabla 2)

Hubo diferencias en los días al año tomando el sol (p < 0,001); el 20,8% del grupo melanoma tomaba el sol más de 90 días al año frente a 3,2% de los controles.

El uso de gafas de sol fue la medida de fotoprotección más utilizada por el grupo de melanoma, seguido del uso de fotoprotector (57,7% y 53,4% respectivamente) y para el grupo control el uso de fotoprotector, seguido de evitar las horas de mayor RUV (64,2% y 62,6% respectivamente). Hubo diferencias en el empleo de la sombra como medida

de fotoprotección (37,5% en melanoma vs. 55,6% en controles, p = 0,044) y en el uso de ropa, medida menos utilizada en ambos grupos(13,7% en melanoma vs. 26% en controles, p < 0,001).

La mayoría estaban más expuestos a RUV 15 años antes (63% en melanoma y 62,9% controles) y hubo diferencias en el FPS que utilizaban (p = 0,001), la mayoría de los controles utilizaban FPS 21-49 (30,6%) y > 50 (28,1%) en comparación con el grupo melanoma (FPS 21-49, 19,4% y FPS > 50, 13,4%); en la actualidad los casos y controles utilizaban al menos un FPS de 21 a 49 y la mayoría FPS > 50 (47,8% casos y 59,2% controles).

Dieta

La ingesta de 59 componentes dietéticos se calculó utilizando el cuestionario PREDIMED (tabla 2 del material suplementario). El consumo de huevo fue la única variable que se asoció significativamente con el melanoma. Los pacientes con melanoma tenían una ingesta de huevos superior a la de los controles (3,03 frente a 2,75 huevos/semana; p = 0,04).

Estilo de vida y estrés (tabla 3 del material suplementario)

El grupo melanoma realizaba más horas semanales de deporte (7,7 [6,3] vs. 5,5 [3]; p = 0,01), fumaba más cigarrillos al día (13,20 [5,2] vs. 8,86 [4,2]; p = 0,03) y tenía más quemaduras solares en el último año; casi el 16% había tenido 2 o más frente al 7% de los controles (p = 0,04).

Análisis multivariante (tabla 4 material suplementario)

Las variables para las que la asociación estadística se mantuvo en el análisis multivariante incluyeron variables genéticas como el color del pelo (p = 0,005) y relacionadas con la exposición al sol (lugar de trabajo p < 0,001). El tiempo de pantalla se identificó como factor de protección (p = 0,03). Por último, el tratamiento crónico con fármacos como el ácido acetilsalicílico (p = 0,01), los antidepresivos (p = 0,02) y los IECA (p = 0,005) se identificaron como factores de riesgo.

Discusión

El presente análisis del exposoma en pacientes con melanoma corrobora el papel de las variables relacionadas con la RUV, en concreto la exposición solar profesional crónica, y los hábitos de fotoprotección de años pasados, especialmente en personas con color de pelo y ojos claros; mientras, el uso de pantallas, como posible marcador de estar en el interior, actuaría como protector. Algunos factores sistémicos, como la exposición a fármacos como el ácido acetilsalicílico, los antidepresivos y los IECA, además de ciertos alimentos como los huevos, y el hábito tabáquico también se han relacionado con el desarrollo de melanoma.

Las características de los pacientes de nuestra muestra son similares a las publicaciones previas. El melanoma parece ser más frecuente en los fototipos cutáneos I y II y se asocia a color de ojos y pelo claro y efélides[6,7].

El grupo de pacientes con melanoma trabajaba más al aire libre que los controles. En los últimos años ha aumentado el interés por la exposición ocupacional a la RUV, y varios estudios han informado de un mayor riesgo de cáncer cutáneo no melanoma en trabajadores al aire libre[8].

La exposición, sobre todo en el ámbito laboral, a sustancias como pesticidas aumenta el riesgo de melanoma[9]. Sin embargo, otras sustancias químicas y la radiación ionizante no se han hallado como factores de riesgo ocupacionales estadísticamente asociados tras el ajuste por factores de riesgo conocidos, como el recuento de nevus y la exposición al sol, como ha ocurrido en nuestro estudio[10].

Aunque existen trabajos que confirman la asociación entre el consumo de ácido acetilsalicílico y el desarrollo de melanoma, como en nuestra muestra, algunos apoyan que disminuye el riesgo de melanoma[11]. El uso de antidepresivos se asoció a un mayor riesgo de melanoma. Vries et al.[12] realizaron un exhaustivo estudio europeo descubriendo que el estrés, los acontecimientos traumáticos y la depresión se asociaban con un mayor riesgo de melanoma. Los inhibidores de la ECA se han asociado a un aumento del riesgo de cáncer cutáneo no melanoma debido a sus reacciones fotoinducidas[13], sin embargo no se ha podido demostrar que aumenten el riesgo de melanoma[14].

Se observaron diferencias en las medidas de fotoprotección entre los grupos, ya que los controles las empleaban más. Soto et al.[15] compararon las conductas fotoprotectoras de los pacientes antes y después de ser diagnosticados de melanoma, y descubrieron que los pacientes con melanoma utilizaban menos las medidas de fotoprotección antes del diagnóstico, y que la ropa era una de las medidas de fotoprotección menos utilizadas.

En cuanto a la fotoprotección 15 años antes, la mayoría de los encuestados declaró que utilizaba protectores solares con un FPS más bajo y con menos frecuencia, quizás debido a un peor conocimiento del daño solar y sus implicaciones. No obstante, los controles utilizaban fotoprotectores con FPS más altos que los pacientes con melanoma, lo que corrobora la importancia de la exposición solar sin fotoprotector en la aparición de melanoma. Además, el hecho de encontrar un mayor número de quemaduras solares en el grupo melanoma en el último año apoyaría la relación de las exposiciones solares esporádicas e intensas con melanoma[16].

De los 59 componentes dietéticos solo se observó asociación entre el melanoma y el consumo de huevos. Existe un estudio que concluye que una mayor cantidad de consumo de huevos confiere mayores riesgos de muerte por todas las causas, enfermedades cardiovasculares y cáncer en un patrón dosis-respuesta no lineal[17]. Por el contrario, Malagoli et al.[18] encontraron una correlación inversa entre el riesgo de melanoma y el consumo de legumbres, aceite de oliva y huevos.

En el análisis multivariante el tiempo frente a pantallas, asociado a actividad de interior, resultó ser un factor protector, lo que apoya la importancia de la exposición al exterior en el desarrollo del melanoma; además, el grupo de melanoma realizó más horas de ejercicio a la semana. Muchos estudios han informado de niveles más altos de exposición a la RUV y, por tanto, de un mayor riesgo de cáncer de piel entre los atletas que practican deportes al aire libre[19].

Por último, en lo que respecta al hábito tabáquico, se han descrito alteraciones cutáneas que pueden estar relacionadas con el tabaquismo, sin embargo, no se ha demostrado que este sea un factor de riesgo independiente del melanoma[20].

Una limitación del presente estudio es el tamaño muestral, y dado que los controles eran acompañantes pueden haber introducido un sesgo al poder compartir exposiciones comunes con los casos. La principal fortaleza es que se evalúa simultáneamente la asociación entre el melanoma y todos los posibles factores del exposoma.

Conclusión

El presente análisis confirma que la exposición solar, concretamente la exposición ocupacional y las quemaduras solares, es la variable del exposoma más fuertemente asociada con el melanoma, especialmente en personas con piel y ojos claros. La fotoprotección insuficiente en el pasado es un factor de riesgo importante, así como el consumo crónico de algunos fármacos. Son necesarias actuaciones específicas, especialmente para los trabajadores de exterior, pero también para la población infantil y para población que realiza deporte y ocio al aire libre, promoviendo comportamientos seguros bajo el sol.

Estado de aprobación por el CEIC

Revisado y aprobado por el CEIC Aragón; aprobación C.I. PI19/311.

Financiación

Ninguna

Conflicto de intereses

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar.

Agradecimientos

A los laboratorios Vichy por su apoyo.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en: doi:10.1016/j.ad.2024.09.022.

Bibliografía

1. Wild CP. Complementing the genome with an ''exposome'': The outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14:1847–50, http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0456. PMID: 16103423.
2. Holterhues C, Vries ED, Louwman MW, Koljenović S, Nijsten T. Incidence and trends of cutaneous malignancies in the Netherlands, 1989-2005. J Invest Dermatol. 2010;130:1807–12, http://dx.doi.org/10.1038/jid.2010.58. Epub 2010 Mar 25: PMID: 20336085.
3. Tejera-Vaquerizo A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM, Posada-García C, Rodríguez-Pazos L, Pastushenko I, et al. Skin cancer incidence and mortality in Spain: A systematic review and meta-analysis. Actas Dermosifiliogr. 2016;107:318–28, http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2015.12.008. English, Spanish. Epub 2016 Feb 4: PMID: 26852370.
4. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. 2020 [consultado 09 Sep 2024]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf
5. IARC Working Group on the Evaluation of C.arcinogenic Risks to Humans. Solar, ultraviolet radiation. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1992;55:1–316. PMID: 1345607; PMCID: PMC5220266.
6. 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, http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2005.03.034. PMID: 16125929.
7. Ballester I, Oliver V, Bañuls J, Moragón M, Valcuende F, Botella-Estrada R, et al. Multicenter case-control study of risk factors for cutaneous melanoma in Valencia, Spain. Actas Dermosifiliogr. 2012;103:790–7, http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2012.01.014. English, Spanish. Epub 2012 May 22: PMID: 22626452.
8. Segatto MM, Bonamigo RR, Hohmann CB, Müller KR, Bakos L, Mastroeni S, et al. Residential and occupational exposure to pesticides may increase risk for cutaneous melanoma: A case-control study conducted in the south of Brazil. Int J Dermatol. 2015;54:e527–38, http://dx.doi.org/10.1111/ijd.12826. Epub 2015 Aug 12: PMID: 26266338.
9. Gilaberte Y, Casanova JM, García-Malinis AJ, Arias-Santiago S, García de la Fuente MR, Pamiés-Gracia M, et al. Skin cancer prevalence in outdoor workers of ski resorts. J Skin Cancer. 2020;2020:8128717, http://dx.doi.org/10.1155/2020/8128717. PMID: 32231797; PMCID: PMC7097757.
10. Ward EM, Burnett CA, Ruder A, Davis-King K. Industries and cancer. Cancer Causes Control. 1997;8:356–70, http://dx.doi.org/10.1023/a:1018405321141. PMID: 9498899.
11. Ausina P, Branco JR, Demaria TM, Esteves AM, Leandro JGB, Ochioni AC, et al. Acetylsalicylic acid and salicylic acid present anticancer properties against melanoma by promoting nitric oxide-dependent endoplasmic reticulum stress and apoptosis. Sci Rep. 2020;10:19617, http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-76824-6. PMID: 33184378; PMCID: PMC7665072.
12. De Vries E, Trakatelli M, Kalabalikis D, Ferrandiz L, Ruiz-de-Casas A, Moreno-Ramirez D, et al., EPIDERM Group. Known and potential new risk factors for skin cancer in European populations: A multicentre case-control study. Br J Dermatol. 2012;167 Suppl 2:1–13, http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11081.x. PMID: 22881582.
13. Götzinger F, Reichrath J, Millenaar D, Lauder L, Meyer MR, Böhm M, et al. Photoinduced skin reactions of cardiovascular drugs-a systematic review. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2022;8:420–30, http://dx.doi.org/10.1093/ehjcvp/pvac017. PMID: 35278085.
14. Koomen ER, Herings RM, Guchelaar HJ, Nijsten T. Melanoma incidence and exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. Cancer Epidemiol. 2009;33:391–5,

http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2009.10.005. Epub 2009 Nov 7: PMID: 19896919.

15. Soto E, Lee H, Saladi RN, Gerson Y, Manginani S, Lam K, et al. Behavioral factors of patients before and after diagnosis with melanoma: a cohort study - are sun-protection measures being implemented? Melanoma Res. 2010;20:147–52, http://dx.doi.org/10.1097/CMR.0b013e328328f802. PMID: 20224304.
16. Moan J, Grigalavicius M, Baturaite Z, Dahlback A, Juzeniene A. The relationship between UV exposure and incidence of skin cancer. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2015;31:26–35, http://dx.doi.org/10.1111/phpp.12139. Epub 2014 Oct 13: PMID: 25213656.
17. Yang PF, Wang CR, Hao FB, Peng Y, Wu JJ, Sun WP, et al. Egg consumption and risks of all-cause and cause-specific mortality: A dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. Nutr Rev. 2022;80:1739–54, http://dx.doi.org/10.1093/nutrit/nuac002. PMID: 35178575.
18. Malagoli C, Malavolti M, Farnetani F, Longo C, Filippini T, Pellacani G, et al. Food and beverage consumption and melanoma risk: A population-based case-control study in northern Italy. Nutrients. 2019;11:2206, http://dx.doi.org/10.3390/nu11092206. PMID: 31547443; PMCID: PMC6769978.
19. Rigel DS. Cutaneous ultraviolet exposure and its relationship to the development of skin cancer. J Am Acad Dermatol. 2008;58 5 Suppl 2:S129–32, http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2007.04.034. PMID: 18410798.
20. Xu J, Liu W, Liu X, Zhou X, Li G. Alcohol drinking, smoking, and cutaneous melanoma risk: Mendelian randomization analysis. Gac Sanit. 2023;37:102351, http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2023.102351. PMID: 38052122.