

FACTORES DE RIESGO PARA MELANOMA CUTANEO. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES EN CORDOBA, ARGENTINA

ALEJANDRO RUIZ LASCANO¹, RAQUEL KUZNITZKY¹, EDUARDO CUESTAS², CLAUDIO MAINARDI¹,
RICARDO ALBERTINI³, ADRIANA BORELLO⁴, MARÍA KURPIS⁵, RICARDO CAMPANA¹, EMILIO PALAZZO⁴

¹Servicio Dermatología, ²Pediatría, ³Clínica Médica, ⁴Oncohematología y ⁵Patología, Hospital Privado, Córdoba

Resumen En los últimos años se han realizado considerables esfuerzos para identificar factores de riesgo asociados al incremento en la incidencia de melanoma maligno en la población blanca mundial. En Argentina los datos concernientes a factores de riesgo para melanoma maligno son limitados. Realizamos en el Hospital Privado de Córdoba un estudio de casos-controles con el objetivo de determinar factores de riesgo para melanoma maligno. El grupo de estudio fue de 65 pacientes con melanoma maligno y 195 controles pareados por sexo y edad. Los siguientes factores de riesgo fueron significativos en el análisis estadístico univariado: abuelos nacidos en Italia o España y en otros países europeos, color de pelo castaño y claro, color de piel claro, color de ojos marrón y claros, efélides, presencia de nevos melanocíticos, quemaduras solares graves antes de los 18 años de edad, exposición solar tanto laboral como recreativa y antecedente familiar de melanoma maligno, de éstos se mantienen como factores de riesgo independientes en el análisis multivariado abuelos nacidos en países europeos (OR 2.27, IC95% 1.08 a 3.46), piel clara (OR 4.99, IC95% 2.72 a 7.28) quemadura solar grave en más de 3 episodios antes de los 18 años (OR 6.47, IC95% 5.29 a 7.65) y antecedentes familiares de melanoma (OR 1525, IC95% 1467 a 1584). La mayoría de los datos que obtuvimos guardan semejanza con los descriptos en otras poblaciones.

Palabras clave: melanoma maligno cutáneo, factores de riesgo, Argentina, estudio de casos y controles

Abstract *Risk factors for cutaneous melanoma: case-control study in Cordoba, Argentina.* Over the past years, considerable effort has been directed toward the identification of risk factors associated with the increasing incidence of cutaneous melanoma in white populations worldwide. Limited data are available from Argentine populations concerning risk factors for malignant melanoma. A case-control study was performed in Cordoba to estimate the risk factors for cutaneous malignant melanoma. The study group comprised 65 patients and 195 controls, matched by age and sex. The following risk factors were significant in the univariate analysis: European grandparents, blonde and brown hair, fair skin tone, light colored and brown eyes, presence of freckles and melanocytic nevi, severe sunburns before the age of 18 years, recreational sun exposure, family history of malignant melanoma. In the multivariate analysis, European grandparents (OR 2.27, IC95% 1.08 to 3.46), fair skin (OR 4.99, IC95% 2.72 to 7.28), severe sunburns before the age of 18 (OR 6.47, IC95% 5.29 to 7.65), and family history of malignant melanoma (OR 1525, IC95% 1467 to 1584), remain as independent risk factors for malignant melanoma. The results of the current study are similar to those obtained in other populations.

Key words: cutaneous malignant melanoma, risk factors, Argentina, case-control study

Debido al incremento en la incidencia de melanoma maligno en la población blanca mundial, en los últimos años se han realizado considerables esfuerzos para identificar factores de riesgo asociados al mismo^{1, 2}. En Argentina, durante el periodo de 1989-1992 hubo 839 muertes por melanoma maligno, con un índice de mortalidad ajustado por edad de 0.7 y 0.4 por 100 000 varones y mujeres respectivamente³.

Cuarenta años atrás un estudio australiano⁴ mostró que las personas con color de piel, ojos y pelo claros tenían más riesgo para melanoma maligno comparadas con aquellas con otra pigmentación; esto fue confirmado posteriormente en otros estudios⁵. Sin embargo, la mayoría de los datos epidemiológicos con respecto a este tema provienen de poblaciones de Europa del Norte o de origen céltico, las cuales son predominantemente personas de piel clara^{6, 7}. La información disponible sobre poblaciones mediterráneas es limitada¹, y esto mismo ocurre con poblaciones de Sudamérica, donde las características culturales y fenotípicas son distintas. El objetivo de nuestro trabajo es determinar factores de riesgo para melanoma maligno en Córdoba, Argentina.

Recibido: 28-I-2004

Aceptado: 3-IX-2004

Dirección postal: Dra. Raquel Kuznitzky, Hospital Privado, Naciones Unidas 346, Barrio Parque Vélaz Sarsfield, 5016 Córdoba, Argentina
Fax: (54-351) 4688865

e-mail: dermatología@hospitalprivadosa.com.ar

Materiales y métodos

Realizamos un estudio de casos-controles, donde identificamos e incluimos en forma consecutiva, los casos de melanoma maligno vistos entre diciembre de 1998 y diciembre del 2001 en el Servicio de Dermatología del Hospital Privado de Córdoba. Se incluyeron para el análisis tres controles por caso, pareados por sexo y edad, seleccionados al azar, entre pacientes que consultaban en el servicio de Clínica Médica por primera vez y por motivos no dermatológicos.

Los médicos del servicio de dermatología y de clínica médica completamos un cuestionario estandarizado tanto de los casos como de los controles. Centramos las preguntas en: exposición solar continua considerada como laboral o recreativa, historia de quemaduras solares graves antes de los 18 años de edad (definida como eritema intenso con ampollas). En el examen contamos el número de nevos melanocíticos de 2 o más milímetros de diámetro, en toda la superficie cutánea, excluyendo área genital y cuero cabelludo, por las dificultades en evaluar zonas con crecimiento piloso y para evitar incomodidades innecesarias a los pacientes durante el examen; evaluamos el color de piel con una escala de 3 grados de acuerdo a la cara anterior del antebrazo (oscura, mediana y clara) y para el color de ojos y pelo también usamos una escala de 3 grados (para los ojos: oscuro: color negro, medio: color marrón, y claro: color azul y verde, y para el pelo: oscuro: color negro, medio: color castaño, y claro: color rubio y pelirrojo). Definimos a las pecas o efélides como lesiones maculares, puntiformes, múltiples, color marrón claro con márgenes pobremente definidos agrupadas en cara, parte superior del tronco o brazos, que tienden a desaparecer en los meses de invierno. También preguntamos sobre el país de nacimiento de los 4 abuelos y sobre antecedentes familiares de melanoma maligno.

Análisis estadístico

Calculamos para cada variable los *Odds Ratios* (OR) y sus correspondientes intervalos de confianza de 95% (IC 95%), como estimativos de riesgo relativo. Realizamos primero un análisis univariado para estratos de Mantel-Haenszel y luego un análisis multivariado en un modelo de regresión logística múltiple incluyendo desde el inicio todas las variables independientes, estratificadas de igual forma que en el análisis univariado.

Resultados

El número total de pacientes que ingresaron al estudio fue de 65 casos y 195 controles. Sobre un total de 71 pacientes con melanoma maligno, incluimos 65 (80%) al presente estudio por contar con información suficiente sobre los datos evaluados. La edad de los casos presentó una distribución simétrica con un promedio de 52 años, y un rango entre 14 y 87 años. De los 65 pacientes, 30 fueron mujeres (46.2 %) y 35 varones (53.8 %). Los controles fueron pareados por sexo y edad. Con respecto al nivel educativo, de los 65 casos, 25 (38.4%) tenían estudio universitario o terciario, 38 (58.4%) secundario o primario y 2 (3.0%) eran estudiantes secundarios o universitarios; de los 195 controles 58 (29.7%) tenían estudios universitarios o terciarios, 118 (60.5%) secundario o primario y 19 (9.7%) estudiantes secundarios o universitarios.

La distribución de los casos de acuerdo al tipo clínico patológico del tumor fue:

Extensivo superficial: 27 (41.5%)
Nodular: 21 (32.3%)
Lentigo maligno: 4 (6%)
Melanoma lentiginoso acral 2 (3%)
No clasificados 11 (16.9%)

La distribución de los casos de acuerdo a la localización anatómica del tumor fue:

Tronco 21 (32.8%)
Miembros inferiores: 19 (29.2%)
Cabeza y cuello: 9 (13.8%)
Miembros superiores: 9 (13.8%)
No especificados 7 (10%)

Los resultados del análisis univariado se muestran en la Tabla 1. En este análisis las variables ascendencia europea, color de pelo mediano y claro, color de piel claro, color de ojos mediano y claro, la presencia de efélides, de nevos melanocíticos, de quemaduras solares graves antes de los 18 años, de exposición solar tanto recreativa como laboral, y antecedente familiar de melanoma se asociaron significativamente con el desarrollo de melanoma maligno. De todos estos se mantuvieron como significativos en el análisis multivariado: color de piel y pelo claro, y quemadura solar grave, más de 3 episodios antes de los 18 años (Tabla 2).

Discusión

Nuestro trabajo muestra mayor riesgo de melanoma maligno para personas con abuelos nacidos en Europa, con respecto a los que tienen abuelos nacidos en países sudamericanos, tanto en el análisis univariado como en el multivariado. En el estudio de Loria y col.³ ellos encontraron un resultado similar, atribuyéndolo, por lo menos en parte a la pigmentación más clara de los europeos comparada con la de los latinoamericano, nosotros también creemos que esta es una explicación valedera.

Con respecto a las características fenotípicas evaluadas, el color de pelo es un factor de riesgo controvertido³. Algunos autores^{1, 8, 9} informan que los individuos con color de pelo claro tienen mayor riesgo para melanoma maligno, mientras que para otros^{3, 10} no es un factor de riesgo independiente, después de ajustarlo a las influencias de otras variables. En nuestro trabajo, ser rubio o pelirrojo sí constituye un mayor riesgo, pero no se mantiene como un factor independiente en el análisis multivariado. Además encontramos un riesgo aumentado, estadísticamente significativo, para las personas de pelo castaño en el análisis univariado. Tener color de ojos claros y medianos también significa para nosotros un mayor riesgo de melanoma maligno comparado con las personas con color de ojos oscuro, pero no se man-

Tabla 1.- *Análisis univariado de factores de riesgo para melanoma cutáneo*

Factor de Riesgo	N de casos (%)	N de controles (%)	OR (95% IC)
Ascendencia			
Sudamericanos	12 (18.5)	84 (43.1)	1
italiana/española	40 (61.5)	97 (49.7)	2.89 (1.36 – 6.25)
Europea no italiana/española	13 (20)	14 (7.2)	6.50 (2.23 – 19.23)
χ^2 de tendencia (valor de P)			16.903 (0.0004)
Color de pelo			
Oscuro	4 (6.2)	135 (69.2)	1
Mediano	35 (53.8)	40 (20.5)	29.53 (9.26 – 104.65)
Claro	26 (40)	20 (10.3)	13.88 (12.68 – 167.33)
χ^2 de tendencia (valor de P)			71.693 (0.00001)
Color de piel			
Oscura	1 (1.5)	31 (15.9)	1
Mediana	18 (27.7)	127 (65.1)	4.39 (0.58 – 91.61)
Clara	46 (70.8)	37 (19)	38.54 (5.20 – 794.02)
χ^2 de tendencia (valor de P)			52,627 (0,00000)
Color de ojos			
Oscuro	5 (7.7)	115 (59)	1
Mediano	31 (47.7)	39 (20)	18.28 (6.20 – 57.90)
Claro	29 (44.6)	41 (21)	16.27 (5.50 – 51.61)
χ^2 de tendencia (valor de P)			39,238 (0,00000)
Eférides			
No	21 (32.3)	118 (60.5)	1
Sí	44 (67.7)	77 (39.5)	3.21 (1.71- 6.08)
χ^2 de tendencia (valor de P)			15.59 (0.00008)
Nevos			
No	10 (15.4)	97 (49.7)	1
- de 4	21 (32.3)	40 (20.5)	5.09 (2.05 –12.85)
+ de 4	34 (52.3)	58 (29.7)	5.69 (2.47 – 13.36)
χ^2 de tendencia (valor de P)			20.649 (0.00001)
Quemaduras solares graves			
< de 18 años			
No	35 (53.8)	179 (91.8)	1
< de 3 episodios	12 (18.5)	14 (7.2)	4.38 (1.73 – 11.13)
> de 3 episodios	18 (27)	2 (1)	46.03 (9.60 – 301.42)
χ^2 de tendencia (valor de P)			59.069 (0.00000)
Exposición solar			
No	5 (7.7)	51 (26.2)	1
Recreativa	49 (75.4)	128 (65.6)	3.90 (1.39 – 11.84)
Laboral	11 (16.9)	16 (8.2)	7.01 (1.27 – 27.78)
χ^2 de tendencia (valor de P)			11.693 (0.00063)
Antecedente familiar de melanoma			
No	60 (92.3)	194 (99.5)	1
Sí	5 (7.7)	1 (0.5)	16.17 (1.78 –372.99)
χ^2 de tendencia (valor de P)			11.15 (0.00008)

tiene como factor de riesgo independiente en el análisis multivariado.

Entre nuestros resultados, uno de los factores de riesgo más significativo fue el color de piel clara en el análisis univariado, al igual que en el análisis multivariado.

En el estudio de Loria y col³ algunos factores de riesgo asociados con variables fenotípicas fueron más altos que los de estudios norteamericanos, australianos y europeos⁹. La explicación que Loria y col³ dan es que su población tiene un rango de fenotipos más amplio, y que la

TABLA 2.— *Análisis multivariado.*

Factor de Riesgo	OR	IC95%
Abuelos europeos no italianos y/o españoles	2.27	(1.08 a 3.46)
Piel clara	4.99	(2.72 a 7.28)
Quemaduras solares severas antes de los 18 años, más de 3	6.47	(5.29 a 7.65)
Antecedentes familiares de melanoma	1525.00	(1467 a 1584)

categoría de base es más oscura que la de otras poblaciones estudiadas, y esto mismo puede aplicarse a nuestros resultados.

En nuestra casuística la presencia de pecas implicó mayor riesgo de melanoma maligno en el análisis univariado, no manteniéndose como tal en el análisis multivariado, resultado que no coincide con los trabajos de Bliss y col⁹ y Evans y col¹¹ y sí con los de los autores Naldi y col¹ y Loria y col³.

En diferentes estudios se nota una gran variabilidad en el conteo total de nevos¹. Esto se puede explicar por los diferentes métodos usados o por variaciones reales entre las diferentes poblaciones¹. También es importante tener en cuenta que en los estudios y en la práctica clínica el número de nevos vistos en el momento del examen refleja sólo aquellos no extirpados o que no involucionaron¹², esto hace algo difícil comparar los resultados obtenidos en los distintos trabajos realizados; sin embargo podemos decir en líneas generales que existe una relación entre los mismos y melanoma maligno^{1,3,11} confirmándose también esta relación en nuestro trabajo, aunque no se mantiene su independencia en el análisis multivariado.

Se considera a la exposición a la radiación solar ultravioleta como el factor ambiental relacionado al incremento mundial en la incidencia de melanoma maligno⁶. La exposición solar continua e intermitente tienen diferentes efectos como factores de riesgo para melanoma maligno, la exposición intermitente aumenta el riesgo, mientras que la exposición constante a largo plazo no tiene efecto o puede disminuir dicho riesgo^{6,13,14}. Esto coincide con nuestras observaciones donde las quemaduras solares severas antes de los 18 años elevan el riesgo para melanoma maligno en forma significativa, siendo en nuestro análisis el OR más alto, y mantienen su significación en el análisis multivariado, a diferencia de la exposición solar continua ya sea laboral o recreativa que nos muestra un OR más bajo y no se mantiene como factor de riesgo significativo en el análisis multivariado.

Por último sabemos que el melanoma es una enfermedad compleja con caminos etiológicos múltiples, como lo demuestra la genética heterogénea en las familias propensas a melanoma¹². En los trabajos de Cristofolini y col¹⁰ y D'Arcy y col¹⁵ el antecedente familiar de melanoma se asocia a mayor riesgo de enfermedad, al igual que en nuestra casuística donde podemos confirmar esta asociación, ya que el tener antecedente familiar de melanoma mantiene su significación en el análisis multivariado.

La mayoría de nuestros resultados guardan semejanza con los descriptos en otras poblaciones, destacándose como factores de riesgo más importantes la ascendencia europea, el color de piel claro, más de tres episodios de quemaduras solares graves antes de los 18 años y los antecedentes familiares de melanoma.

Una posible limitación de nuestro trabajo es que algunas de las variables analizadas, presentan intervalos de confianza bastante amplios, lo que podría atribuirse a que el tamaño de la muestra no es lo suficientemente grande para poder limitarlos con mayor precisión.

Creemos importante que se realice este tipo de estudio en otras poblaciones de nuestro país y de Sudamérica para poder comparar resultados, y de esta forma validarlos dada su importancia para la implementación de estrategias de prevención y detección temprana de melanoma maligno.

Bibliografía

1. Naldi L, Imberti GL, Parazzini F, Gallus S, LaVecchia C. Pigmentary traits, modalities of sun reaction, history of sunburns, and melanocytic nevi as risk factors for cutaneous malignant melanoma in the Italian population. *Cancer* 2000; 88: 2703-10.
2. Breitbart M, Garbe C, Buttner P, et al. Ultraviolet light exposure, pigmentary traits and the development of melanocytic naevi and cutaneous melanoma. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1997; 77: 374-8.
3. Loria D, Matos E. Risk factors for cutaneous melanoma: a case-control study in Argentina. *Int J Dermatol* 2001; 40: 108-14.
4. Lancaster HO, Nelson J. Sunlight as a cause of melanoma: a clinical survey. *Med J Australas* 1975; 1: 452-6.
5. Lock-Andersen J, Drzewiecki KT, Wulf C. Eye and hair colour, skin type and constitutive skin pigmentation as risk factors for basal cell carcinoma and cutaneous malignant melanoma. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1999; 79: 74-80.
6. Carli P, Biggeri A, Giannotti B. Malignant melanoma in Italy: risk associated with common and clinically atypical melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 734-9.
7. López Rodenas JR, Delgado Rodríguez M. Factores de riesgo en el melanoma en una población del sur de España. *Actas Dermosifiliogr* 1996; 87: 243-53.
8. Holly EA, Aston DA, Cress RD, Ahn DK, Kriatiensen JJ. Cutaneous melanoma in women. II phenotypic characteristics and other host-related factors. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 934-42.

9. Bliss JM, Ford D, Swerdlow AJ, et al. Risk of cutaneous melanoma associated with pigmentation characteristics and freckling: systematic overview of 10 case control studies. *Int J Cancer* 1995; 62: 367-76.
10. Cristofolini M, Franceschi S, Tasin L, et al. Risk factors for cutaneous malignant melanoma in a northern Italian population. *Int J Cancer* 1987; 39: 150-4.
11. Evans RD, Kopf AW, Lew RA, et al. Risk factors for the development of malignant melanoma-I: review of case-control studies. *J Dermatol Surg Oncol* 1988; 14: 4: 393-408.
12. Tucker MA, Halpern A, Holly EA, et al. Clinically recognized dysplastic nevi. *JAMA* 1997; 277: 1439-44.
13. Elwood JM, Gallagher RP, Hill GB, et al. Cutaneous melanoma in relation to intermittent and constant sun exposure: the Western Canada Melanoma Study. *Int J Cancer* 1985; 35 : 427-33.
14. MacKie RM, Aitchinson T. Severe sunburn and subsequent risk of primary cutaneous melanoma in Scotland. *Br J Cancer* 1982; 46: 955-60.
15. D'Arcy J, Holman J, Armstrong BK. Pigmentary traits, ethnic origin, benign nevi, and family history as risk factors for cutaneous malignant melanoma. *JNCI* 1984; 72: 257-66.

Along the way, I learned how important it can be to have great personal resolve, to cultivate colleagues, to ignore convention, and to look for new vistas. The last of these –the search for new vistas– should hold a special place in the lives of young scientists. I was privileged to participate in the birth and maturation of two research fields, and in both, the great exaltations came mainly in the beginning. It is the pioneers in science who have most fun (albeit not always the most fame).

En el camino, aprendí lo importante que es tener poder de decisión, cultivar colegas, ignorar convenciones, y buscar nuevos horizontes. Esto último –la búsqueda de nuevos horizontes– tendría que ocupar una parte importante de la vida de los jóvenes investigadores. Tuve el privilegio de participar en el nacimiento y maduración de dos campos de investigación, y en ambos, las grandes exaltaciones surgieron bien al principio. Son los pioneros en ciencia los que más se divierten (aunque no siempre los que adquieren más fama).

J. Michael Bishop

How to Win the Nobel Prize: An unexpected life in Science. Cambridge MA: Harvard University Press, 2003, p 58