



Universidad de Alcalá

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS SANITARIAS Y MEDICO-SOCIALES

Tesis Doctoral

MELANOMA CUTÁNEO EN UNA COHORTE SUECA:
epidemiología descriptiva, ocupaciones de alto riesgo y
valoración del riesgo asociado a la exposición laboral a
determinadas sustancias químicas por localización y
sexo

Beatriz Pérez Gómez

Alcalá de Henares, Junio de 2008



Universidad de Alcalá

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS SANITARIAS Y MEDICO-SOCIALES

Tesis Doctoral

MELANOMA CUTÁNEO EN UNA COHORTE SUECA:
epidemiología descriptiva, ocupaciones de alto riesgo y
valoración del riesgo asociado a la exposición laboral a
determinadas sustancias químicas por localización y
SEXO

Autora: Beatriz Pérez Gómez

Directoras: Marina Pollán Santamaría
Jefa del Servicio de Epidemiología del Cáncer
Centro Nacional de Epidemiología
Instituto de Salud Carlos III

Begoña Rodríguez Ortiz de Salazar
Profesora Asociada
Departamento de Ciencias Sanitarias y Medico-Sociales
Facultad de Medicina
Universidad de Alcalá de Henares

A Darío

A Lucas, Jara y Oscar



Universidad
de Alcalá

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS SANITARIAS
Y MÉDICO SOCIALES

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS SANITARIAS
Y MÉDICO SOCIALES

Facultad de Medicina – Campus Universitario
Ctra. Madrid-Barcelona, Km. 33.600
E-28871 Alcalá de Henares (Madrid)
Telf. 91 8854532
Fax: 91 8854874
Dep407@uah.es

D^a. Marina Pollán Santamaría, Jefa del Servicio de Epidemiología del Cáncer del Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III y **D^{ña}. Begoña Rodríguez Ortiz de Salazar**, Médica Evaluadora del Instituto Nacional de la Seguridad Social y Profesora Asociada del Departamento de Ciencias Sanitarias y Médico-Sociales de la Universidad de Alcalá, como Directoras de la Tesis realizada por la doctoranda D^{ña}. Beatriz Pérez Gómez

CERTIFICAN

Que el presente Trabajo de Investigación titulado **“MELANOMA CUTÁNEO EN UNA COHORTE SUECA: epidemiología descriptiva, ocupaciones de alto riesgo y valoración del riesgo asociado a la exposición laboral a determinadas sustancias químicas por localización y sexo”**, presentado por **D^a Beatriz Pérez Gómez**, reúne los méritos suficientes para que su autora pueda optar al grado de Doctor, y pueda ser defendido ante el tribunal correspondiente que ha de juzgarlo.

Y para que así conste se firma el presente certificado en Alcalá de Henares a doce de junio de 2008.

Directoras de la Tesis

Fdo.- Marina Pollán Santamaría

Fdo.- Begoña Rodríguez Ortiz de Salazar



Universidad
de Alcalá

DEPARTAMENTO CIENCIAS
SANITARIAS Y MEDICO-SOCIALES

*Facultad de Medicina – Campus Universitario
Ctra. Madrid-Barcelona, Km. 33,600
E-28871 Alcalá de Henares (Madrid)
Telf. 91 8854532
Fax: 91 8854874*

D. Alberto Gomis Blanco como Director del Departamento de Ciencias Sanitarias y Médico-Sociales de la Universidad de Alcalá.

CERTIFICA

Que el presente Trabajo de Investigación titulado “ **MELANOMA CUTÁNEO EN UNA COHORTE SUECA: epidemiología descriptiva, ocupaciones de alto riesgo y valoración del riesgo asociado a la exposición laboral a determinadas sustancias químicas por localización y sexo**”, presentado por Dña. Beatriz Pérez Gómez, reúne los méritos suficientes para que su autora pueda optar al grado de Doctor, y pueda ser defendido ante el tribunal correspondiente que ha de juzgarlo.

Y para que así conste se firma el presente certificado en Alcalá de Henares a doce de junio de 2008

El Director del Departamento



Fdo.- Alberto Gomis Blanco

AGRADECIMIENTOS

Quisiera dar las gracias, en primer lugar, a Per Gustavsson y Nils Plato, por haber hecho posible este estudio al permitirme utilizar sus datos y facilitarme la matriz de exposición a químicos. Sus inteligentes críticas y orientaciones han sido de gran ayuda en la discusión de los resultados obtenidos.

Gracias a Begoña Rodríguez Ortiz de Salazar, codirectora de la tesis por sus comentarios, su ayuda, su apoyo y su afecto

Deseo especialmente agradecer a Marina Pollán, *alma mater* de este trabajo, su paciencia, su infinita sabiduría, su amistad, su creatividad y su energía. Gracias también a Nuria Aragonés y Gonzalo López-Abente. Gracias a los tres por haberme invitado a formar parte del Área, y haber hecho desde el principio que el trabajo bien hecho sea también una estimulante y cómplice diversión.

Gracias a Virginia Lope, Elena Boldo, María José García y todos los demás miembros del Área de Epidemiología Ambiental, por su simpatía, y su disponibilidad y su ayuda. También a toda la gente del Centro Nacional de Epidemiología, por hacer del Centro un lugar de trabajo al que todos quieren volver.

Quiero también dar las gracias a mi madre, por inocularme, ya desde muy pequeña el virus de la curiosidad, y a mi padre, por empujarme a volar con mis propias alas. ¡Qué fácil es atreverse a cualquier cosa sabiendo que siempre estais ahí !. A vosotros y a todos mis hermanos, gracias por vuestro cariño.

Gracias a Lucas, Jara y Oscar, por sus besos con chocolate, por sus cuentos infinitos, por sus risas y sus carreras, y por haber prescindido de Mamá durante el tiempo que ha necesitado para escribir esta tesis

Y, finalmente, gracias a Darío. Sin su infatigable apoyo y su insistente empuje no habría terminado este trabajo. Pero sobre todo, quiero darle las gracias por su constante presencia en mi vida, su ilusión, y especialmente por su amor.

A todos, gracias de todo corazón

Indice

0	RESUMEN	1
1	INTRODUCCIÓN	5
1.1	El melanoma cutáneo como problema de salud pública.	5
1.2	El origen del melanoma: los melanocitos	6
1.2.1	Complejo melanocito-melanosoma	7
a)	Tipos de melanina. Regulación.....	8
b)	Pigmentación cutánea basal.....	10
1.2.2	El melanoma como modelo de progresión tumoral. Nevi y melanoma	12
a)	Modelo de progresión tumoral.....	12
b)	Nevi vs melanoma.....	14
1.2.3	Clasificación histológica de los melanomas según su patrón de crecimiento ...	19
1.3	Las causas del melanoma: epidemiología del tumor	20
1.3.1	Características epidemiológicas generales	20
a)	Sexo y factores hormonales.....	20
b)	Distribución anatómica: ¿diferentes vías de aparición de la lesión?	23
c)	Edad.....	25
d)	Determinados rasgos fenotípicos.....	27
e)	Obesidad, estatura y superficie corporal.....	31
f)	Clase socioeconómica /Urbano vs rural	33
g)	Distribución geográfica.....	34
1.3.2	Factores genéticos.....	36
a)	Genes que implican un alto riesgo de desarrollar melanoma cutáneo.....	37
b)	Genes que implican un bajo riesgo de desarrollar melanoma cutáneo.....	39
1.3.3	Agentes externos	44
a)	Agentes físicos.....	44
b)	Agentes químicos.....	57
c)	Inmunidad frente a agentes infecciosos. Otras hipótesis	60
d)	Otros factores. Tabaco y Dieta.....	61
1.4	Estudios en el entorno ocupacional	63
1.4.1	Ocupaciones con exceso de riesgo de melanoma cutáneo.....	64
1.4.2	De la ocupación al agente: matrices de ocupación-exposición.....	72
1.5	La cohorte de población activa sueca y la incidencia de melanoma. Planteamiento del estudio	75
2	OBJETIVOS	79
3	MATERIAL Y MÉTODOS	81
3.1	Diseño	81
3.1.1	Sujetos de estudio.....	81
3.1.2	Fuentes de información.....	81
a)	Información sobre la cohorte general.....	81
b)	Información sobre los casos de cáncer.....	82
c)	Información sobre la ocupación: cohorte general y subcohorte 60-70	83
3.1.3	Seguimiento	86
3.1.4	Variables del estudio	88
3.1.5	Elección de la población de referencia	93

3.2	Análisis general	94
3.2.1	Factores generales	94
	a) Análisis de las tasas de incidencia por grupos de edad.....	94
	b) Otros factores de riesgo generales	95
3.2.2	Estudio de riesgos por ocupación	96
3.2.3	Estudio de riesgos asociados a la exposición a químicos	97
3.3	El problema de las comparaciones múltiples	98
4	RESULTADOS	101
4.1	Factores de riesgo generales.....	102
4.1.1	Edad	102
4.1.2	Clase socioeconómica	105
4.1.3	Ruralidad.....	107
4.1.4	Periodo de diagnóstico.....	107
4.1.5	Zona geográfica	108
4.2	Riesgos por ocupación.....	108
4.2.1	Hombres	109
4.2.2	Mujeres	116
4.2.3	Correlaciones entre los riesgos ocupacionales por localización anatómica	120
4.3	Riesgos asociados a la exposición ocupacional a químicos	123
4.3.1	Hombres	123
4.3.2	Mujeres	127
5	DISCUSIÓN.....	133
5.1	Sobre la metodología: fortalezas y limitaciones del estudio	133
5.1.1	Diseño y metodología de análisis	133
5.1.2	Factores de confusión	133
5.1.3	Ocupación y tamaño municipal. Estabilidad temporal	134
5.1.4	Medida de la exposición a químicos.....	135
5.1.5	Comparaciones múltiples	137
5.2	Sobre los riesgos generales	138
5.2.1	Distribución de los riesgos por edad y sexo	138
5.2.2	Clase socioeconómica y ruralidad.....	142
5.3	Sobre los riesgos ocupacionales	146
5.3.1	Hombres	146
5.3.2	Mujeres	152
5.4	Sobre exposición a químicos.....	157
5.5	Líneas de interés sugeridas por el trabajo.....	165
6	CONCLUSIONES.....	167
7	BIBLIOGRAFÍA.....	169

8	ANEXOS.....	193
8.1	Anexo I: Melanoma y ocupación. Resumen de los principales estudios publicados.....	193
8.2	Anexo II: Clasificación nacional sueca de ocupaciones a tres dígitos	219
8.3	Anexo III: Distribución de los casos de melanoma en la cohorte.....	224
8.4	Anexo IV: Riesgos por ocupación en hombres para el total de casos tomando como referencia la cohorte completa.....	225
8.5	Anexo V: Riesgos por ocupación en mujeres para el total de casos tomando como referencia la cohorte completa.....	231
8.6	Publicaciones y comunicaciones a congresos generadas a partir de esta tesis	235
8.6.1	Artículos científicos	235
8.6.2	Comunicaciones a congresos internacionales.....	235

0 RESUMEN

El melanoma maligno es un cáncer cutáneo muy agresivo. Aunque la supervivencia de este tumor suele ser elevada gracias a la detección temprana de las lesiones, la posibilidad de controlar la enfermedad una vez que ya ha metastatizado es muy baja. A nivel mundial, no es un tumor muy frecuente; sin embargo, en los últimos tiempos su relevancia como problema de salud pública ha aumentado de manera importante debido al llamativo incremento de sus tasas de incidencia en los países occidentales, habitados en gran medida por población de raza blanca.

En la investigación reciente sobre la etiología de este tumor está adquiriendo fuerza la hipótesis de que en el melanoma coexisten varias vías etiopatogénicas, posiblemente diferentes en función del lugar de aparición de la lesión. Sin embargo, en la investigación epidemiológica sobre el melanoma muchas veces no se ha prestado suficiente atención a la importancia de la localización anatómica, ya que se necesita un gran número de casos para obtener estimaciones consistentes, especialmente si se desea estudiar hombres y mujeres de manera independiente.

Este trabajo tiene como objetivo profundizar en el análisis de los riesgos por localización anatómica y para cada sexo, con la finalidad de aportar información relevante en el debate sobre la etiología del melanoma, detectar las ocupaciones con un aumento de riesgo de desarrollar este tumor y verificar el riesgo asociado a la exposición ocupacional a determinados agentes químicos. Para ello se ha realizado un estudio de cohortes retrospectivo que incluye a toda la población activa sueca registrada en el censo de 1970, presente también en el censo de 1960. Supone un total de 2.992.166 trabajadores suecos, seguidos durante 19 años (1971-1989) mediante un enlace con el Registro Nacional de Cáncer y el Registro de defunciones sueco.

En primer lugar, se estudia la distribución de los riesgos de desarrollar melanoma por sexo y localización anatómica para factores de riesgo generales como la edad, intentando evitar el posible efecto confusor de variaciones en el tiempo en los patrones de exposición solar asociados con efectos cohorte o efectos periodo mediante modelos de edad-periodo-cohorte, y los riesgos por nivel socioeconómico, zona geográfica y tamaño del municipio de residencia. Nuestros resultados muestran que la distribución de las tasas de incidencia específicas por edad en los melanomas cutáneos del tronco es muy diferente en hombres y en mujeres, sugiriendo la existencia de una interacción con el sexo en esta localización anatómica. Además, el riesgo de desarrollar melanoma es más elevado en las categorías

ocupacionales que corresponden a mayor poder socioeconómico y en los municipios de mayor tamaño, excepto en los tumores de cabeza y cuello, mostrando de nuevo la especificidad de los factores de riesgo por localización anatómica.

En una segunda parte, este trabajo presenta los riesgos relativos específicos para cada ocupación, de nuevo por sexo y localización tumoral, ajustados por tamaño municipal y distribución geográfica. En hombres se encuentran riesgos significativamente altos de desarrollar melanoma cutáneo en algunas ocupaciones expuestas a fuentes artificiales de radiación ultravioleta, como son los litógrafos o los dentistas, y en otras con exposición crónica al sol, como son los fareros o los jefes portuarios. Existe un exceso de riesgo global de padecer este tumor en los peleteros, los curtidores y preparadores de pieles, los diseñadores y cortadores de patrones, los ensambladores e instaladores de líneas eléctricas o telefónicas y algunos trabajadores del sector del vidrio y la cerámica. Algunos de los riesgos altos asociados a localizaciones concretas en varones son: los laminadores de metales con exceso de riesgo en cabeza y cuello; los deshollinadores en los miembros superiores y los pilotos e ingenieros aeronáutico en las piernas.

En mujeres se observaron riesgos altos de melanoma en varias ocupaciones del sector educativo, especialmente en tronco. En las cajeras de bancos el exceso de riesgo se limitaba a los miembros superiores. Se han encontrado riesgos elevados de forma consistente en varios trabajos que pueden conllevar exposición a arsénico o mercurio como son las horticultoras, las empleadas de museos y disecadoras, las higienistas dentales y las sombrereras, que muestran un exceso de riesgo generalizado. Otras ocupaciones con riesgos elevados son las trabajadoras textiles o las operadoras telefónicas, potencialmente expuestas a campos electromagnéticos, así como las carniceras, empacadoras y preparadoras de productos químicos.

Finalmente, el estudio muestra los riesgos asociados a la exposición a determinados químicos, usando, para este fin, una matriz de ocupación-exposición específicamente desarrollada para esta cohorte sueca, en la que se establecen criterios de probabilidad de exposición a una serie de sustancias químicas. Se han encontrado riesgos significativamente elevados de tener melanoma en ambos sexos en relación con el uso pesticidas en conjunto, sobre todo debido al uso breve pero intenso de plaguicidas, con o sin arsénico. También se ha encontrado una asociación de este tumor con la exposición a mercurio que refleja el exceso de riesgo en el entorno de las oficinas dentales. Respecto a la gasolina, las mujeres expuestas, en su mayoría empleadas en gasolineras, muestran riesgos

significativamente altos, mientras que en los varones los resultados en conjunto no apoyan la implicación de este agente en este tumor. Finalmente, se encontró un exceso de riesgo de desarrollar melanoma en miembros inferiores en mujeres expuestas a polvo textil y a cromo/niquel.

0 ABSTRACT

Malignant melanoma is an extremely aggressive cutaneous cancer. Although survival from this tumour tends to be high thanks to early detection of the lesions, the possibility of controlling the disease once it has metastasised is very low. On a world-wide scale, it is not a very frequent tumour, yet recently it has become increasingly relevant as a public health problem due to the sharp rise in its incidence rates in Western countries, inhabited in great measure by Caucasian populations.

In recent research into the aetiology of this tumour, the hypothesis that a number of aetiopathogenic pathways may coexist, possibly differing according to the site of appearance of the lesion, is acquiring force. Nevertheless, in epidemiological research into melanoma, insufficient attention has often been paid to the importance of anatomical site, since a great number of cases is required to obtain consistent estimates, particularly if one wishes to study men and women separately.

This study sought to conduct an in-depth analysis into risk by anatomical site and sex, in order to: furnish relevant information in the debate about the aetiology of melanoma; detect occupations with an increased risk of developing this tumour; and verify the risk associated with occupational exposure to certain chemical agents. To this end, a retrospective cohort study was undertaken that covered the entire, gainfully-employed Swedish population registered in the 1970 census and present in the 1960 census. This amounted to a total of 2,992,166 Swedish workers, followed up over 19 years (1971-1989) via a link with the National Cancer Registry and the Swedish Death Registry.

In the first place, we studied the distribution of risk of developing melanoma: by sex and anatomical site, for general risk factors such as age, attempting to avoid the possible confounding effect of variations in time on patterns of solar exposure associated with cohort or period effects, by means of age-period-cohort models; and by socio-economic level, geographical area and size of town of residence. Our results showed that distribution of age-specific incidence rates in cutaneous melanomas of thorax was very different in men and women, suggesting the existence of an interaction with gender at this anatomical site.

Furthermore, risk of developing melanoma was higher in the occupational categories corresponding to higher socio-economic power, and in larger-sized towns, except for tumours of head and neck, thereby once again indicating the specificity of risk factors by anatomical site.

Secondly, this study reports the specific relative risks for each occupation, by gender and tumour site, adjusted for town size and geographical distribution. In men, significantly-high risks of developing cutaneous melanoma were found in some occupations exposed to artificial sources of ultraviolet radiation, e.g., lithographers and harbour masters. There was an overall excess risk of suffering from this tumour among furriers, tanners and fur dressers, patternmakers and cutters, electricity or telephone linesmen and fitters, and some workers in the glass and ceramics sector. Some of the high risks associated with specific sites in males were excess risk in: head and neck among rolling mill workers; upper limbs among chimney sweeps; and leg among pilots and aeronautical engineers.

Among women, high risks of melanoma, especially in the thorax, were observed in various occupations in the educational sector. Among bank tellers, excess risk was confined to the upper limbs. Elevated risks were consistently observed in various occupations that could entail exposure to arsenic or mercury, e.g., horticultural workers, librarians, archivists and museum curators, dental hygienists, hatmakers and milliners, who registered a generalised excess risk. Other occupations with elevated risks were textile workers or telephone operators, potentially exposed to electromagnetic fields, as well as butchers and meat preparers, packers and chemical process workers.

Finally, risks associated with exposure to certain chemicals were detected, using an occupation-exposure matrix purpose-designed for this Swedish cohort, in which exposure probability criteria were established for a series of chemical substances. Significantly higher risks of having melanoma were seen in both sexes, connected with the use pesticides/herbicides in general, and with short but intense use of pesticides/herbicides, both arsenical and non-arsenical, in particular. An association was also observed between this tumour and exposure to mercury, reflecting excess risk in the setting of dental surgeries. With respect to gasoline, whereas exposed women, who were mostly employed at service stations, displayed significantly high risks, overall the results for men failed to support this agent's implication in the tumour. Finally, excess risk of developing melanoma in the lower limbs was observed among women exposed to textile dust and chrome/nickel.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 El melanoma cutáneo como problema de salud pública.

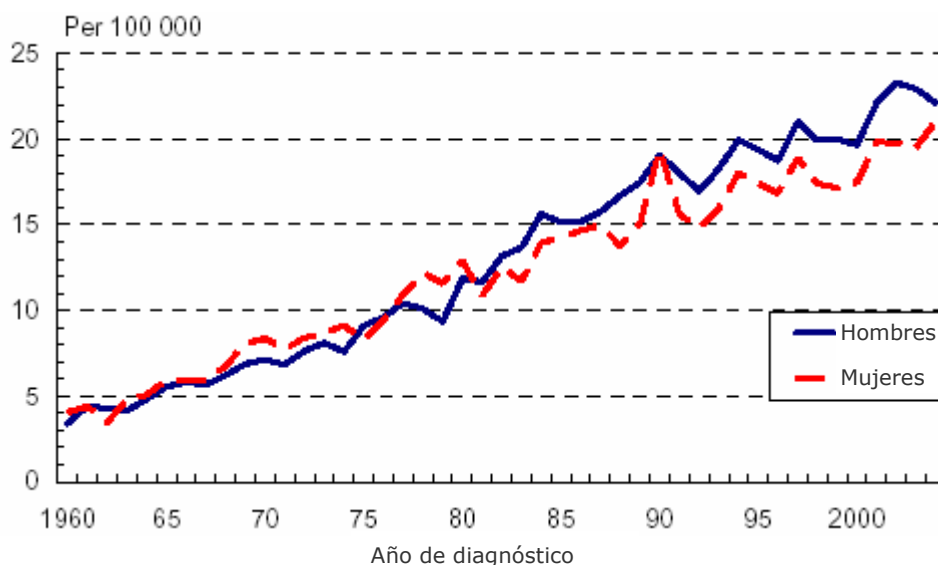
El melanoma cutáneo es un tumor maligno agresivo que se origina en la epidermis. Aunque, a nivel mundial, no es un tumor muy frecuente, en los últimos tiempos su relevancia en los países occidentales, habitados en gran medida por población de raza blanca, ha aumentado de manera importante debido al llamativo incremento de sus tasas de incidencia. Su importancia, por tanto, radica fundamentalmente en esta marcada tendencia ascendente –una de las más agudas en los países occidentales- y en su capacidad letal, ya que, aunque en general la supervivencia es alta gracias a la detección temprana de las lesiones (Berrino y cols, 2003), la posibilidad de controlar la enfermedad una vez que ya ha metastatizado es muy baja. Se estima que, en el mundo, en 2002 se diagnosticaron aproximadamente 160.177 casos nuevos y fallecieron 40.781 personas debido al melanoma, con tasas de incidencia cercanas a los 2,7 casos y de mortalidad en torno a los 0,7 decesos por 100.000 habitantes, suponiendo el 1% del total de los casos nuevos y de los fallecimientos por cáncer para ese año (Ferlay y cols, 2004).

Su distribución geográfica está marcada por las diferencias en pigmentación cutánea en el mundo, con mayor incidencia en países con población mayoritariamente caucásica, como los países europeos, y mucha menor frecuencia en las regiones en las que predomina la raza negra, como en África Central. En Europa la incidencia es muy superior en los países del norte del continente, con tasas estimadas para el año 2002 de 8,4 casos por 100.000 en hombres y 10 en mujeres, frente a cerca de 6 casos por 100.000 en los del sur del continente (Ferlay y cols, 2004). Estas diferencias también se observan, aunque en menor medida, en la mortalidad, con tasas para 2002 de 2,2 y 1,6 casos por 100.000 en hombres y mujeres del norte europeo y de 1,6 y 1,1 en varones y mujeres del sur (Ferlay y cols, 2004).

Suecia es uno de los países con tasas de incidencia de melanoma más elevadas del mundo, junto con Australia, Nueva Zelanda, Noruega, Islandia y Dinamarca, (Ferlay y cols, 2004). Según los últimos datos disponibles, correspondientes a 2004, en el Registro Nacional de Cáncer sueco, considerado como uno de los mejores registros del mundo, el melanoma representa aproximadamente el 3,5% de los casos nuevos de cáncer en varones y el 4,5% de los de las mujeres, ocupando el sexto y el quinto lugar respectivamente en la lista de las localizaciones neoplásicas más frecuentes del país (Centre for Epidemiology, 2005).

Además, es uno de los tumores en los que la incidencia ha crecido más rápidamente en los últimos 20 años, con un incremento medio anual de 2,1% en hombres y 1,8% en mujeres.

Figura 1.1: Tasa de incidencia de Melanoma en Suecia. Fuente: Registro Nacional de Cáncer Sueco (Centre for Epidemiology, 2005)



Desde un punto de vista práctico, Suecia puede ser considerado, por tanto, un país ideal para desarrollar estudios epidemiológicos centrados en profundizar sobre el origen del melanoma, tanto por el importante número de casos que se detectan anualmente, como por la disponibilidad de registros de calidad mundialmente reconocida que hacen que ésta información pueda ser analizada.

1.2 El origen del melanoma: los melanocitos

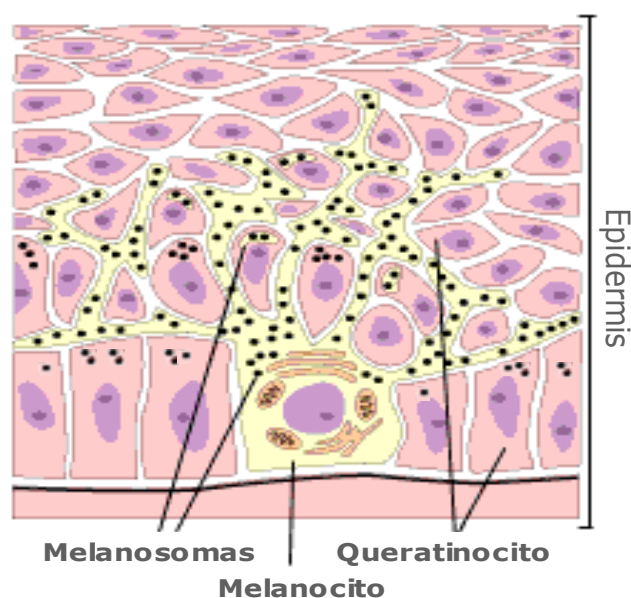
El melanoma surge como resultado de la transformación neoplásicas de unas células de la epidermis denominadas melanocitos, cuya característica más específica es la capacidad de sintetizar pigmentos. Los melanocitos se localizan, además de en la piel, en los folículos capilares, las estrías vasculares del oído interno y en la úvea. Proceden de células pluripotenciales de las crestas neurales: durante el desarrollo embrionario estas células se diferencian en el embrión siguiendo dos caminos: el “ventral”, que da lugar a las neuronas y células gliales del sistema nerviosos periférico, y el “dorsolateral”, del que surgen las células pigmentarias. Los precursores de las células pigmentarias se denominan melanoblastos. Estos migran a la dermis y se diferencian, probablemente bajo la influencia de α -MSH y otros factores, aunque mantienen capacidad de proliferar a lo largo de toda su vida (DeVita, 2004). Posteriormente se desplazan a la capa basal de la epidermis (Walker y Hayward, 2002)

donde generalmente se localizan siguiendo un patrón no aleatorio, con cinco o seis queratinocitos entre cada célula. Desde allí emiten prolongaciones dendríticas que entran en contacto con los queratinocitos de las capas basal y superficial.

1.2.1 Complejo melanocito-melanosoma

Una de las características más específicas de los melanocitos es la presencia en su citoplasma de melanosomas, orgánulos especializados en la síntesis de un pigmento denominado melanina. Cada melanocito transfiere estos melanosomas, a través de sus dendritas, a aproximadamente 36 queratinocitos basales y suprabasales, formando la denominada “unidad melánica epidérmica”(Nordlund, 2007).

Figura 1.2: Melanocito, melanosomas y queratinocitos en la epidermis humana



Curiosamente, los propios queratinocitos basales juegan un importante papel regulador en la proliferación de los melanocitos y en el grado de crecimiento dendrítico y la cantidad de melanina que éstos sintetizan (Chin, 2003; Hirobe, 2005). No se conoce aún bien cómo se transfieren los melanosomas a los queratinocitos, aunque algunos autores defienden que son estos últimos los que fagocitan a los melanosomas previamente liberados por los melanocitos, en un proceso que estaría modulado por la α -MSH y la radiación UV (Boissy, 2003). Una vez dentro de los queratinocitos, tienden a situarse sobre el polo apical del núcleo de la célula, protegiéndola de los efectos de la radiación ultravioleta (Boissy, 2003). La presencia de melanina es más evidente en los queratinocitos del compartimento basal de la epidermis, pero permanece en ellos tras su diferenciación y durante su ascensión

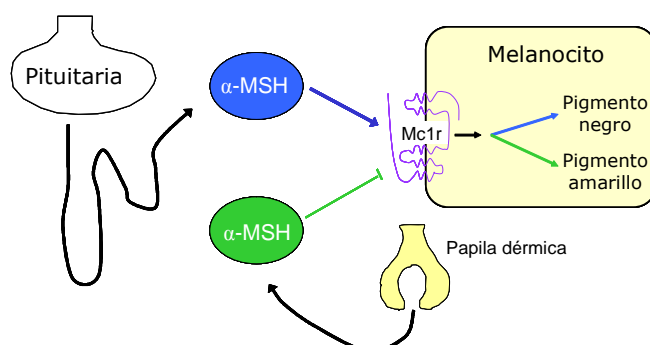
hacia las capas más superficiales de la epidermis, funcionando como un escudo de protección frente a UV para las células que se encuentran por debajo (Rees, 2003). En sus últimas etapas, cuando los queratinocitos llegan al estrato córneo de la piel, la mayor parte de los melanosomas desaparecen (Boissy, 2003).

a) Tipos de melanina. Regulación

La principal función de la melanina es la protección frente a la radiación UV. La melanina es en realidad una mezcla de biopolímeros, producida en los melanosomas a partir del aminoácido tirosina (Parra, 2007). Existen dos tipos de melanina en la piel y pelo de los mamíferos: eumelanina, un pigmento de color marrón-negruzco, y feomelanina, de color amarillo rojizo. Aunque ante una exposición a UV se incrementa la concentración de ambos tipos de melanina, es la eumelanina la que se correlaciona mejor con el bronceado cutáneo (Thody y Graham, 1998). La eumelanina parece tener mayor función fotoprotectora, mientras que la feomelanina, más lábil y fotosensible, tiene mayor potencial para generar radicales libres en respuesta a los rayos UV, que podrían dañar el ADN, potenciando así los efectos fototóxicos de dicha radiación (Kadekaro y cols, 2003a).

Aunque el predominio de uno u otro tipo de melanina parece estar influido por ciertos factores con efecto local como el NO o la histamina (Lassalle y cols, 2003), su regulación principal depende del receptor de la melanocortina MC1R (Hirobe, 2005). El receptor MC1R es un receptor de membrana que se expresa en los melanocitos de la epidermis (Chin, 2003), aunque también se ha encontrado otras células del sistema inmunológico, como son los macrófagos, neutrófilos o monocitos (Rouzaud y cols, 2005).

Figura 1.3: MC1R, alfa-MSH y melanocito



A él se pueden unir la melanocortina -también llamada α -MSH u hormona estimulante de los melanocitos- y la ACTH, que estimulan la proliferación y la melanogénesis en los melanocitos, así como una proteína con función antagonista a aquellas denominada agouti

(Scott y cols, 2002). Estas hormonas son producidas por la hipófisis, pero también por los queratinocitos de la piel (Hirobe, 2005).

El gen que codifica para MC1R es muy polimórfico en humanos. Se han encontrado variantes del mismo hasta en hombres neardentales (Lalueza-Fox y cols, 2007). Las variaciones alélicas en este gen explican en gran parte los cambios en los fenotipos pigmentarios –color de piel y de pelo- y los fototipos cutáneos (Flanagan y cols, 2000). Algunas de estas variantes modifican o hacen que pierda su funcionalidad. (Scott y cols, 2002). Estas variantes son más habituales en sujetos pelirrojos y con poca capacidad de broncearse (Flanagan y cols, 2000) y en individuos con pecas (Bastiaens y cols, 2001a), fenotipos que tradicionalmente se han asociado a mayor riesgo de tener melanoma.

La expresión del gen está además regulada por otros factores paracrinos, así como por la radiación ultravioleta. Por otra parte, las hormonas sexuales parecen también jugar un papel modulador. Se ha descrito un incremento en la expresión de este gen en cultivos de melanocitos humanos normales tras la exposición a β -estradiol, sólo o combinado con α -MSH, mientras que la testosterona produce el efecto contrario (Scott y cols, 2002).

Algunos autores creen que MC1R está sobre todo asociado a variaciones pigmentarias en estirpes europeas. Existen también otros genes implicados en la determinación del color de la piel, entre los que cabe que destacar (Parra, 2007):

- *SLC24A5*, descubierto al estudiar la coloración del pez cebra, que codifica para una proteína del melanosoma, y al que algunos autores achacan cerca de un 25% de las variaciones de pigmentación entre poblaciones de origen europeo o de ascendencia africana (Lamason y cols, 2005) .
- *SCL24A4*, perteneciente a la misma familia que el gen anterior. Su asociación con características pigmentarias se ha descrito más recientemente, en un análisis de genoma completo en islandeses y holandeses (Sulem y cols, 2007).
- Varios genes que se asocian a diversas formas de albinismo oculocutáneo, que parecen también tener influencia sobre las variaciones en el color de la piel normal. Entre ellos podemos resaltar *MATP*, -también llamado *SLC45A2*-, relacionado con el albinismo tipo 4 y el gen *OCA2*, asociado al albinismo tipo 2, que juega además un papel importante en el color de los ojos. Ambos están implicados en la codificación de proteínas de los melanosomas, y se ha sugerido que el segundo puede regular el pH de los mismos (Puri y cols, 2000), modificando así la actividad

del complejo enzimático tirosinasa, situado en la membrana del melanosoma, que regula el primer paso enzimático en la transformación de la tirosina hacia la melanina. También se ha sugerido que pueden jugar un papel relevante en las variaciones pigmentarias las variantes en genes que codifican para proteínas de este complejo, como son *TYR*, gen denominado también como *OCA1*, ya que se asocia al albinismo tipo 1, o el gen que codifica para la proteína relacionada con la tirosinasa 1 o *TYRP1* (Alaluf y cols, 2002), relacionado con el albinismo tipo 3. La tirosina en los melanocitos que carecen de *TYRP1* tiene un 70% menos de actividad.

- *KITLG* (*ligand of KIT tyrosin kinase receptor*), que parece jugar un papel también en la migración, proliferación y supervivencia de los melanocitos, y que está implicado tanto en la regulación del color en peces como en humanos (Miller y cols, 2007).
- *ASIP* (*Agouti signaling protein*), el gen que codifica para la proteína agouti, cuyo efecto en *MC1R* es antagónico al de α -MSH. El polimorfismo *ASIP* 8818G>A se ha asociado en algunos trabajos con pelo oscuro, ojos marrones y piel oscura (Kanetsky y cols, 2002).

b) Pigmentación cutánea basal.

Como ocurre en otras especies animales, en los humanos existe una gran variabilidad en el grado de pigmentación cutánea basal. El color de la piel es, en condiciones normales, el resultado de tres pigmentos: la melanina producida por los melanocitos, la hemoglobina de los hematíes en la vasculatura superficial, y en mucha menor medida, los carotenoides de la dieta (Rees, 2003). Sin embargo, las diferencias sistemáticas de color en el mundo se deben básicamente a diferencias en el contenido de melanina de la piel.

Estas variaciones no se relacionan con el número de melanocitos, que es muy similar en todas las razas (Tadokoro y cols, 2005), sino que están principalmente determinadas por el número, localización, forma, tamaño y contenido de los melanosomas (Alaluf y cols, 2002; Rees, 2003). Los melanosomas generalmente forman clusters rodeados de una membrana en las pieles claras, mientras que en las oscuras suelen permanecer como gránulos aislados, y tienden a situarse sobre polo apical del núcleo de la célula, protegiéndola de los efectos de la radiación ultravioleta (Boissy, 2003). Las variaciones en la pigmentación de la piel parecen derivarse sobre todo de la cantidad de melanina, y también de la razón entre ambos tipos de pigmento (Hunt y cols, 1995).

Además de las diferencias entre individuos, dentro de un mismo sujeto existen también diferencias pigmentarias entre las diversas partes del cuerpo. Rees (Rees, 2003), en una reciente revisión sobre genética del color de piel y pelo, resume algunos puntos clave de estas variaciones:

- 1) En la mayoría de los sujetos, la exposición repetida a UV causa un aumento en la producción de melanina y posiblemente también en el número de melanocitos. De hecho, la concentración, composición, forma y tamaño de los melanosomas parecen diferir entre zonas anatómicas más y menos expuestas al sol independientemente de la raza del sujeto (Alaluf y cols, 2002) .
- 2) Las diferentes partes del cuerpo están preprogramadas para tener diferente número de melanocitos y producir diferente cantidad de melanina. La densidad de melanocitos en tronco es, por ejemplo, muy superior a la de palma y planta del pie (Whiteman y cols, 1999; Yamaguchi y cols, 2004). También la parte interna del antebrazo tiene más melanocitos que el dorso de la mano en sujetos con pigmentación basal muy diferente (europeos, chinos, mejicanos o indios africanos)(Alaluf y cols, 2003).
- 3) La cantidad y tipo de melanina producida varían con la edad y el sexo, siendo los niños más pálidos que los adultos y las mujeres más claras que los hombres. Se ha propuesto como posible explicación de esta menor pigmentación femenina, que ésta aportaría ventajas evolutivas en zonas con poca radiación solar al favorecer la síntesis de la vitamina D, necesaria en gestación y embarazo (Jablonski y Chaplin, 2000). Otros autores consideran que las diferencias pigmentarias entre los sexos, a las que no se ha prestado mucha atención, y que también varían entre las zonas del cuerpo, son una manifestación del dimorfismo sexual, con cierta relevancia a la hora de la selección de pareja. Si este fuese el caso, podrían haber jugado un papel importante en la distribución geográfica del color de la piel en el mundo (Frost, 1994), pero esta hipótesis es controvertida (Frost, 2007; Madrigal y Kelly, 2007).
- 4) Los melanocitos del pelo, de la piel y del iris parecen tener cierta independencia, es decir, puede existir piel muy pigmentada con pelo más claro, aunque esto depende de la zona del cuerpo. La regulación de la pigmentación cutánea presenta importantes diferencias con la del color capilar o del color de los ojos: existe una importante correlación entre la pigmentación cutánea y la latitud, mientras que la mayoría de los humanos son de pelo y ojos oscuros (Parra, 2007)

1.2.2 El melanoma como modelo de progresión tumoral. Nevi y melanoma

En determinadas circunstancias, aún no del todo esclarecidas, los melanocitos abandonan su comportamiento habitual y se multiplican de manera excesiva. No todas las multiplicaciones son malignas. Los melanocitos pueden crecer de forma lineal, formando en la superficie de la piel léntigos, o bien agruparse en nidos o tecas formando un nevus. En ocasiones los melanocitos derivan a una transformación neoplásica. La pigmentación que caracteriza a estas células ha permitido descubrir y asociar diferentes pasos en su evolución. Aunque este trabajo se va a centrar exclusivamente en el melanoma cutáneo y en sus posibles causas, hay que señalar que los melanomas pueden aparecer también en mucosas o en cualquier otro lugar del cuerpo en el que haya melanocitos, como puede ser el iris del ojo.

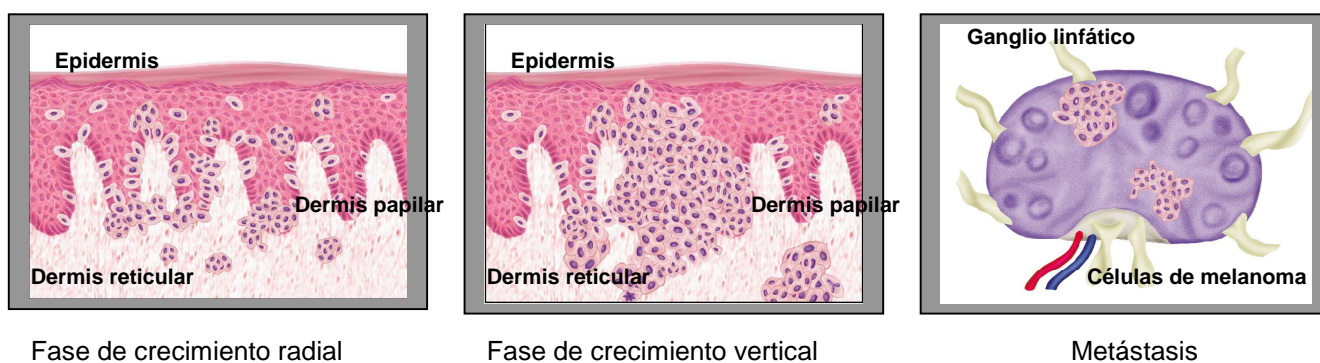
a) Modelo de progresión tumoral

Algunos autores (Chin, 2003; Clark, Jr. y cols, 1984; Hussein, 2004) han propuesto la existencia de varios pasos secuenciales en la aparición del melanoma a partir del melanocito normal:

- a) Nevi o lunares comunes y nevi congénitos sin cambios displásicos. Son manchas pigmentadas en la piel, congénitas o adquiridas, que se producen como resultado de la proliferación, en ocasiones clonal, de los melanocitos en la unión dermo-epidérmica, que suelen agruparse en tecas. Su comportamiento habitualmente es predecible, y aparecen con mayor frecuencia en la adolescencia o juventud. Al evolucionar pueden hacerse papulares, o puede incluso dejar de percibirse el tono pigmentado de las células (Gruber y Armstrong, 2006).
- b) Nevus con diferenciación aberrante y atipias nucleares, es decir nevus displásicos o atípicos. (IARC, 2006). Pueden ocurrir en un nevus preexistente o en una nueva localización, y clínicamente pueden ser asimétricos o tener coloraciones múltiples (Miller y Mihm-MC, 2006)
- c) Melanoma primario en fase de crecimiento radial. Los melanocitos adquieren la capacidad de proliferar intraepidérmicamente, e histológicamente, muestran un patrón canceroso (Miller y Mihm-MC, 2006) Se considera fase de crecimiento radial cuando la lesión se encuentra confinada a la epidermis o infiltrando dermis papilar, pero siempre en forma de tecas de menos de 15 células tumorales, o tecas menores que las de la capa basal de la epidermis, sin presencia de mitosis. (Rodríguez-Peralto y Cuevas Santos, 2003).

- d) Melanoma primario en fase de crecimiento vertical, con capacidad para metastatizar. El tumor adquiere la capacidad de invadir la dermis, llegando a alcanzar la dermis reticular o permaneciendo en la dermis papilar constituyendo tecas mayores (más de 15 células tumorales) o tecas de mayor tamaño que las de la capa basal de la epidermis, observandose mitosis (Miller y Mihm-MC, 2006;Rodriguez-Peralto y Cuevas Santos, 2003). La profundidad del melanoma medida en milímetros (Breslow) es hoy en día uno de los factores pronósticos más importantes (Balch y cols, 2004).
- e) Melanoma metastático. La lesión se ha extendido a otras zonas de la piel u otros órganos, donde las células malignas pueden proliferar con éxito generando metástasis.

Figura 1.4: Fases de progresión del melanoma cutáneo. Cortesía de S. Alonso



Algunas de las propuestas incluía también en esta secuencia a los nevi con hiperplasia lentiginosa (Chin, 2003;Clark, Jr. y cols, 1984), aunque otros autores no recogen este subgrupo de lesiones (Hussein, 2004)

Según el modelo de progresión tumoral mencionado, los nevi comunes y los nevi displásicos serían considerados lesiones precursoras del melanoma que se caracterizan por la disrupción de la unidad melanino-epidérmica, lo que conduce a un aumento en la proporción de melanocitos por queratinocito. Estas lesiones precursoras podrían progresar al melanoma *in situ*, una lesión ya neoplásica que está en gran medida confinada a la epidermis y crece lateralmente, por lo que este estadio se suele denominar fase de crecimiento radial. La progresión de nevus a nevus displásico o melanoma en fase radial probablemente implica el comienzo de aberraciones genéticas, y la diferenciación histológica entre estos dos últimos aún no es clara (DeVita, 2004). En la fase radial los melanocitos aún son controlados por los queratinocitos vecinos. En la fase siguiente, de crecimiento vertical, los melanocitos se liberan totalmente de ese control, el melanoma invade la capa superior de la epidermis y va más allá, penetrando en la dermis subyacente y en el tejido subcutáneo a través de la

membrana basal y formando nódulos de células malignas que se expanden. Se cree que este paso radial-vertical es el punto crucial en el que el melanoma adquiere el potencial metastático, lo que determina el pronóstico. El grosor o altura de un tumor es, por tanto, uno de los parámetros que predicen la supervivencia.

b) *Nevi vs melanoma*

Aunque la asociación entre melanoma y nevi parece clara, no se comprende bien aún la relación entre ambos tipos de lesiones, existiendo diferentes teorías que intentan explicarla.

Como ya se ha comentado, para algunos autores los lunares son lesiones precursoras del melanoma, dado que existe evidencia de que en algunos casos los tumores surgen de nevi preexistentes, especialmente en el caso de pacientes con predisposición genética hacia esta patología (Skender-Kalnenas y cols, 1995). Sin embargo cerca del 80% de los tumores aparecen “de novo”, es decir, sin poder establecerse una relación con lunares previos (Kruger y cols, 1992;Massi y cols, 1999;Urso y cols, 1991).

Otros investigadores sostienen que, más que lesiones iniciales, los nevi son sobre todo un marcador de exposición que refleja la susceptibilidad del sujeto ante la exposición solar (Armstrong and Kricke,1996), y señalan que quizás el número de lunares es simplemente el reflejo de una mayor susceptibilidad a desarrollar melanoma (Weinstock y cols, 1989). Finalmente, existe una tercera postura que defiende que los lunares combinan ambos papeles, y son tanto marcadores de riesgo como lesiones precursoras de esta neoplasia (Bataille y cols, 2000;Kruger y cols, 1992).

Es probable que la **etiología de los nevi** sea bastante compleja, varíe según tipo de lunar y se deba a la interacción de múltiples genes y factores ambientales (Tucker y Goldstein, 2003). Hay evidencias de que los lunares están sujetos en gran medida a control genético, aunque no se dispone de información sobre genes candidatos claros (Bataille y cols, 2000). Según Bataille et al. (Bataille y cols, 2000), el número de lunares puede ser considerado como un rasgo complejo, ya que está influenciado por muchos factores y es extremadamente variable en la población normal. Por otra parte, las exposiciones externas, especialmente la luz solar, juegan un papel fundamental en su aparición. Se ha observado una correlación entre el número de nevi y la densidad media de melanocitos determinada en el dorso de la mano (Whiteman y cols, 1999)

Se ha demostrado que una única dosis de radiación ultravioleta puede producir una activación transitoria de los melanocitos, induciendo cambios temporales tanto morfológicos

como histológicos (Tronnier y cols, 1995). Sin embargo, no todos los patrones de exposición solar parecen producir el mismo efecto: las exposiciones intensas prolongadas e ininterrumpidas a la radiación ultravioleta parecen ser más efectivas en la activación de los melanocitos y en la inducción de la melanogénesis (An y cols, 2001). De hecho, los cambios morfológicos y el incremento en la actividad proliferativa y reparadora en los melanocitos son más frecuentes en los lunares que han sido irradiados con una sola dosis de radiación ultravioleta eritematógena que en aquellos a los que se han aplicado dosis frecuentes mucho menos intensas (Tronnier y cols, 1997). Estos datos apoyan el papel de las exposiciones intensas, con quemaduras solares, en la génesis de los lunares y de los melanomas.

El **número de nevi** se asocia positivamente con el melanoma, siendo uno de los predictores más importantes del riesgo (Bataille, 2003). Un metaanálisis reciente (Gandini y cols, 2005a) encuentra riesgos relativos que crecen según aumenta el número de nevi, hasta alcanzar un máximo de 6,89 (IC 95%: 4,63-10,25) que es el riesgo relativo asociado a la presencia de más de 100 nevi frente a presentar menos de 15. Este metaanálisis también estima que el RR en sujetos con más de 11 lunares en el brazo comparados con los que no presentan ninguno es de 4,82 (IC 95% 3,05-7,62). La asociación entre el número de lunares y el melanoma, además, se encuentra tanto con los nevi localizados en zonas del cuerpo generalmente expuestas al sol como con los que se localizan en zonas habitualmente cubiertas, como el dorso del pie o las nalgas (Bataille y cols, 1996).

Sólo un 1-2% de los recién nacidos de raza caucásica tienen lunares; éstos van apareciendo de forma progresiva desde los primeros 6-12 meses de vida, y la velocidad de su aparición y su número están modulados por la exposición ambiental al sol en los niños (Bauer y cols, 2005; Harrison y cols, 2000; Wiecker y cols, 2003), aunque también se asocian al número de lunares de sus progenitores (Bauer y cols, 2005; Wiecker y cols, 2003). Diversos estudios de cohortes y de gemelos mono y dizigóticos han permitido saber que la aparición de los lunares en los adolescentes está sujeta a un fuerte control genético (Wachsmuth y cols, 2001; Zhu y cols, 1999); Sin embargo, de nuevo las exposiciones ambientales juegan un papel muy relevante, ya que modifican el número medio de lunares (Bataille y cols, 2000; Zhu y cols, 1999).

A partir de los 30-40 años parece producirse una caída en el número de nevi (Bataille y cols, 1996; Grulich y cols, 1996), aunque otros autores consideran que este descenso es posterior, en torno a los 50 años (Kruger y cols, 1992). También en esta involución de los lunares en edades más avanzadas parece estar implicada la exposición solar, aunque esta respuesta al sol puede estar parcialmente modulada por factores genéticos; Bataille et al encontraron que

en los menores de 45 años aproximadamente un 36% de la variabilidad en el número de lunares podía atribuirse a causas genéticas, pero que en mayores de 45 años este porcentaje se elevaba hasta un 84% (Bataille y cols, 2000). También encontraron que en todas las edades la genética parecía jugar un papel más importante en las zonas normalmente no expuestas al sol que en las que no podían ser consideradas como tales, lo que apoya el papel del sol tanto en el surgimiento como en la involución de los nevi (Bataille y cols, 2000). Se ha apuntado que el proceso de maduración y desaparición de los nevi puede corresponderse, en términos biológicos, con el final de la proliferación de los melanocitos y la inducción de la senescencia celular, y que, por tanto, alteraciones en el mismo podrían jugar un papel relevante en el proceso de aparición del melanoma (Wachsmuth y cols, 2001). Evidencias recientes muestran que las células de los nevus sufren un proceso de senescencia o envejecimiento biológico inducido por oncogenes implicados en la vía de p16/retinoblastoma. Además, parece existir una correlación positiva entre la longitud de los telómeros en los leucocitos y el número de lunares totales del cuerpo o el número de nevi mayores de 5mm de diámetro. Esto podría reflejar un mayor potencial de replicación – y menor senescencia- en aquellos individuos con telómeros más largos, que podría no limitarse a los melanocitos, y ha sido el motivo por el que algunos investigadores sugieren que el estudio de la involución de los lunares podría dar claves relevantes sobre la compleja asociación entre envejecimiento y cáncer (Bataille y cols, 2007).

También se ha estudiado la **densidad de los nevi**, es decir el número de nevi ajustado por superficie corporal, que parece asociarse con determinados rasgos fenotípicos, siendo más elevada en sujetos con pieles claras y con tendencia a broncearse poco, con exposiciones al sol intensas (Bauer y cols, 2005; Gandini y cols, 2005c) o moderadas pero habituales (Dodd y cols, 2007; Wiecker y cols, 2003), y con antecedentes y número de quemaduras solares (Bauer y cols, 2005; Coombs y cols, 1992; Dennis y cols, 1996; Dodd y cols, 2007; Gallagher y cols, 1990; Gandini y cols, 2005c; Green y cols, 1989; Whiteman y cols, 2005). La relación entre todos estos factores puede ser compleja, ya que el fenotipo puede influir en la exposición del sujeto—la gente que se quema y es pecosa puede exponerse menos debido a su mayor tendencia a sufrir quemaduras. Sin embargo, en general parece que los individuos con pelo rojizo y piel tipo I suelen tener menor número de lunares que los sujetos con pieles tipo II o III (Bauer y cols, 2005), especialmente si tienen los ojos de color azul (Carli y cols, 2002; Duffy y cols, 2004; Wiecker y cols, 2003).

Además del número de lunares, existen algunos **tipos de nevi** que también se asocian con un mayor riesgo de desarrollar melanomas. Los nevus melanocíticos congénitos, y especialmente los situados en el tórax con medidas superiores a 40 cm en su diámetro

mayor, o que se prevea que pueden llegar a estas dimensiones, aumentan el riesgo de desarrollar melanoma en la infancia o adolescencia de manera sustancial (Krengel y cols, 2006). La presencia de nevi atípicos también incrementa la probabilidad de padecer melanoma, con RR de 10,12 (5,04-20,32)(Gandini y cols, 2005a). Los nevos atípicos suelen tener más de 5 mm de diámetro, y pueden tener bordes irregulares y coloración heterogénea, aunque sin llegar a cumplir los criterios para ser considerados melanomas. Parecen ser cualitativamente diferentes de los nevi normales, y suponen un incremento de riesgo de tener melanoma independiente del número de lunares (Gruber y Armstrong, 2006). Pueden presentar una distribución anatómica diferente a la de los lunares normales (Augustsson y cols, 1992)

Existen, además, sujetos que a menudo tienen un elevado número de lunares, o nevi con apariencias atípicas (displásicos) o con localizaciones poco corrientes, como las nalgas. A este fenotipo se le suele denominar **síndrome de nevus atípico**. Algunos autores han propuesto una definición clínica del síndrome basada en cuatro criterios, de los que deben estar presentes al menos tres: presentar más de 100 nevi en sujetos entre 20 y 50 años, o por encima de 50 nevi si es mayor de 50 años; tener más de un nevus atípico; tener más de un nevus en las nalgas o en el dorso del pie y presentar nevus en la cara anterior del cuero cabelludo (Newton Bishop y cols, 1994). Este fenotipo puede presentarse de forma esporádica o con agregación familiar, en lo que se ha dado en llamar síndrome del nevus displásico familiar, "B-K mole syndrome", en referencia a la primera inicial de los apellidos de las dos familias en las que fue descrito este síndrome, o síndrome FAMMM (familiar atypical mole-malignant melanoma). En estas familias, la susceptibilidad a melanoma y a nevus displásicos parece tener un patrón de herencia autonómica dominante, de penetrancia y expresividad variable (Gruber y Armstrong, 2006). El riesgo de desarrollar un melanoma a lo largo de la vida en los pacientes afectados es muy elevado; sin embargo, los pacientes no afectados de las mismas familias no presentan un aumento de riesgo. Por otra parte, los pacientes con el síndrome que ya presentaron un melanoma, tienen mayor riesgo de desarrollar un segundo melanoma primario (Rex y Ferrandiz, 2007)

Como ya se ha comentado, algunos melanomas parecen surgir de nevus preexistentes mientras que otros aparecen de novo. Esto ha hecho suponer a algunos investigadores que el **peso del número de lunares como factor de riesgo** podría no ser el mismo para todos los melanomas. Siguiendo esta hipótesis, Carli et al. llevaron a cabo un pequeño estudio de casos y controles en el que compararon tumores que parecían estar asociados y no asociados a nevus. El número de lunares se asociaba a un mayor riesgo tanto en unos como en otros, pero la magnitud del efecto era casi tres veces superior en los primeros.

Curiosamente, los antecedentes de quemaduras parecían ser sólo factor de riesgo en los melanomas asociados a lunares, lo que sugiere que las exposiciones intensas que las producen podrían estar jugando algún papel directo en la transformación neoplásica de los nevi (Carli y cols, 1999). Estos resultados, sin embargo, no coinciden con los obtenidos por Masback et al., (Masback y cols, 1999) que, en un estudio con similar planteamiento, encontraron que las quemaduras, y en menor medida los nevi elevados, sólo eran factor de riesgo para melanomas que no nacían sobre nevus preexistentes; los tumores con restos de nevi benigno parecían tener mas frecuencia de antecedentes familiares.

Los lunares no se distribuyen de forma uniforme por toda la superficie corporal. Uno de los factores que se relaciona con la **distribución de los lunares** es el sexo, con mayor frecuencia generalmente en niños que en niñas, y mayor presencia de nevi en tronco que en las chicas, que presentan más lunares en las piernas,. Además, y estas diferencias no parecen explicarse por diferencias en exposición al sol (MacLennan y cols, 2003). Los diferentes patrones de distribución de los lunares en niños y niñas con muy elevada protección en sus exposición solar hacen pensar que haya razones biológicas, quizás mediadas por hormonas, que influirían en esta distribución (Kwan y cols, 2000).

Otras cuestiones que se han investigado en relación a la distribución corporal de los nevi han sido: si los **lunares presentan diferencias por localización anatómica**, si existe relación entre el número de lunares en una localización anatómica concreta y el riesgo de tener melanoma en la misma, y si existe alguna zona del cuerpo en la que el número de nevi sea mejor indicador de riesgo para melanoma, independiente de la localización anatómica del tumor.

Con respecto a la primera pregunta, es interesante remarcar los hallazgos de Dodd et al., que encontraron que el hecho de haber tenido quemaduras en tronco se asociaba a mayor prevalencia de lunares en esta localización, mientras que en cara, brazos o piernas no existía asociación entre quemaduras locales y nevi (Dodd y cols, 2007). Por otro lado, parece que en los tumores de tórax es más habitual encontrar restos de nevus (Bevona y cols, 2003). Quizás la propensión a malignizar de los melanocitos ante una agresión como puede ser la exposición a rayos UV no sea homogénea en todo el cuerpo (Green, 1992).

Weistock et al. estudiaron la relación entre el número de lunares autorreferido y el riesgo de melanoma por localización anatómica en un estudio de casos y controles en población femenina. Sus resultados mostraban que el número de lunares en la parte inferior de la pierna era, en términos globales, mejor predictor de riesgo que el del brazo, pero sobre todo apuntaban que tanto los nevi del brazo, como los del muslo o la parte inferior de la pierna se

asociaban a excesos de riesgo de tener melanoma en tronco o en piernas, pero no en brazos. Este curioso hecho hacía a los autores plantear que quizás el número de lunares es simplemente el reflejo de una mayor susceptibilidad a tener melanoma más que el riesgo general derivado de los lunares por sí mismos (Weinstock y cols, 1989), aunque también podrían tener una explicación alternativa. Los hallazgos epidemiológicos y moleculares que se han ido produciendo en los últimos tiempos han llevado a Whiteman et al. a proponer que pueden existir vías diferentes en el desarrollo de un melanoma, una asociada a predisposición a tener nevi y otra más relacionada con la exposición crónica al sol y queratosis solares que, además, pueden influir en el sitio de aparición del melanoma (Whiteman y cols, 2003).

1.2.3 Clasificación histológica de los melanomas según su patrón de crecimiento

El crecimiento de los melanomas puede ser bifásico o monofásico (Armstrong y English, 1996). El patrón bifásico consiste en una fase horizontal o radial inicial seguida de una fase de crecimiento vertical en la que se invaden la dermis y la hipodermis. En el monofásico, el melanoma inicia directamente la progresión vertical. En general, los melanomas en fase radial tienen una supervivencia cercana al 100%, mientras que el pronóstico en fase vertical es mucho más incierto.

Clásicamente se describen cuatro tipos básicos de melanoma, atendiendo a su patrón de crecimiento (Armstrong, 1988; DeVita, 2004):

a) Melanoma de extensión superficial.

Es la presentación histológica más frecuente. Esta fase inicial puede durar meses o años, durante las cuales las células malignas invaden sólo la epidermis o la parte superficial de la dermis, aunque en pequeños clusters o como células aisladas. Más adelante el melanoma invade capas más profundas de la piel.

b) Melanoma nodular

Representan aproximadamente la tercera parte de los melanomas. Prácticamente desde el principio el melanoma inicia su progresión vertical, invadiendo las capas profundas de la piel. La distribución anatómica de este tipo de melanoma y la del de extensión superficial son similares (Armstrong, 1988)

c) Melanoma sobre léntigo maligno

Mucho menos habitual, se origina sobre un léntigo maligno, una lesión cutánea que se presenta generalmente en personas de avanzada edad o en piel dañada por el sol, y su localización más frecuente es cabeza y cuello (Newell y cols, 1988). Aproximadamente un 5% de los léntigos evolucionan a melanoma (Armstrong y English, 1996), aunque su evolución clínica es similar a la de los demás melanomas (Farshad y cols, 2002).

d) Melanoma lentiginoso acral

Se localizan en palmas de mano y plantas de pie. También se asocian al número total de nevis, aunque se ha descrito además relación con nevis o heridas infiltrantes situadas específicamente en esta zona. También se ha comunicado su asociación a la exposición a químicos agrícolas (Green y cols, 1999; Rolon y cols, 1997).

1.3 Las causas del melanoma: epidemiología del tumor

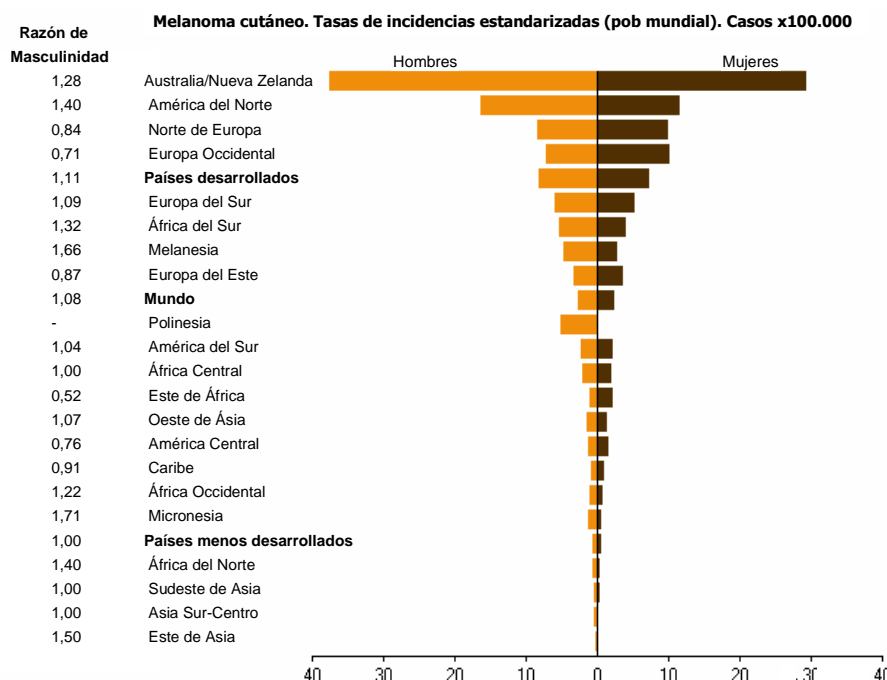
Como en todas las demás localizaciones tumorales, las líneas de investigación sobre la etiología del melanoma se enfocan hacia dos puntos fundamentales: el estudio de la predisposición genética para que dicho tumor aparezca y la identificación de posibles agentes externos que lo causen o propicien.

1.3.1 Características epidemiológicas generales

a) *Sexo y factores hormonales*

El melanoma aparece tanto en varones como en mujeres. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con otros cánceres, en este tumor no está claro el predominio de un sexo sobre el otro. En la mayoría de Europa es más frecuente en mujeres, mientras que en América del Norte, por ejemplo, la incidencia es claramente más elevada en hombres.

Fig 1.5: Tasas de incidencia de melanoma cutáneo en hombres y mujeres y razón de masculinidad en el mundo. Estimaciones para 2002.



Fuente: (Ferlay y cols, 2004)

Las principales características que diferencian la epidemiología del melanoma en hombres y mujeres son la distribución anatómica de las lesiones y la mayor supervivencia en las mujeres afectadas. Aunque podrían existir otras explicaciones alternativas, entre los candidatos más plausibles para explicar estas diferencias se encuentran las hormonas sexuales. Sin embargo, el posible papel de los esteroides sexuales en el melanoma es un tema controvertido.

Se sabe que la piel sintetiza localmente cantidades significativas de hormonas sexuales con efectos paracrinos o intracrinos, y se ha relacionado a los esteroides con procesos de envejecimiento cutáneo y pigmentación, entre otros (Zouboulis y cols, 2007). Ejercen su acción a través de receptores intracelulares o mediante receptores en la superficie celular, que activan rutas de señalización de segundos mensajeros (Zouboulis y cols, 2007). Aunque se ha descrito la presencia de receptores estrogénicos tipo alfa en los melanocitos, la mayoría de los receptores estrogénicos presentes en las lesiones melanocíticas parecen ser de tipo beta (Schmidt y cols, 2006).

No está claro el papel que los estrógenos pueden jugar en los melanocitos normales. Parecen producir un incremento en el número de melanocitos y modificar su contenido de melanina (Jee y cols, 1994); además, pueden producir hiperpigmentación cutánea (Jelinek,

1970). Como ya se ha comentado, las hormonas sexuales modulan también la expresión del gen MC1R, muy relacionado con la pigmentación cutánea, y con el riesgo de desarrollar melanoma. Concretamente, el β -estradiol estimula la expresión de sus niveles de mRNA, y podría explicar la hiperpigmentación que se produce en la gestación (Scott y cols, 2002).

Algunos estudios han encontrado una asociación negativa entre paridad y riesgo de tener melanoma (Karagas y cols, 2006; Lea y cols, 2007), lo que apoyaría un cierto papel de las hormonas femeninas en este tumor. Sin embargo, varios autores (Kaae y cols, 2007; Kravdal, 1995) han puesto en duda esa posible explicación, al encontrar similares resultados estudiando la relación entre número de hijos y melanoma en los varones, lo que sugeriría un papel prioritario de aspectos relacionados con estilos de vida más que razones biológicas. Sin embargo, un estudio reciente ha encontrado una asociación entre este tumor y los cambios producidos en los nevi durante la gestación (Lea y cols, 2007). Estos cambios parecen ser especialmente marcados en los nevi displásicos (Ellis, 1991). También se ha estudiado el posible papel de los anticonceptivos orales, pero un metaanálisis reciente no apoya su implicación en el desarrollo del tumor (Karagas y cols, 2002). Por otro lado, se ha descrito una mayor probabilidad de desarrollar melanoma cutáneo en las mujeres postmenopáusicas con sobrepeso (Smith y cols, 1998), las cuales tienen un riesgo más elevado de padecer cáncer de endometrio y de mama debido al mayor nivel de estrógenos en sangre (Calle y Thun, 2004). Este hallazgo sugiere un cierto rol inductor de los estrógenos para este tumor.

También se ha investigado el papel de estas hormonas una vez que el cáncer se ha producido. La evidencia existente parece indicar que podrían inhibir la progresión del melanoma. Lorea et al. (Lorea y cols, 1997) encontraron diferencias entre hombres y mujeres en las características morfonucleares de las células de los melanomas, más marcadas si se trataba de mujeres premenopáusicas. Además, comprobaron en experimentos in vitro que los estrógenos eran capaces de alterar la morfometría del núcleo y el patrón de la cromatina en tres líneas celulares de melanoma. Otros trabajos han descrito que algunas líneas celulares de melanoma humano parecen ser sensibles a la inhibición por esteroides femeninos (Neil y cols, 2000). Algunos autores han encontrado también diferencias en la evolución del tumor en mujeres gestantes, en las que parece ser más agresivo, aunque los datos al respecto parecen contradictorios.

Aunque el papel de los receptores de estrógeno tipo α en el melanoma es aún desconocido, se cree que en su regulación participan mecanismos epigenéticos, a través de la hipermetilación de los promotores de las islas CpG (Mori y cols, 2006). La hipermetilación de

islas CpG inactiva muchas vías celulares, mecanismo implicado en la génesis de casi todos los tipos de tumores (Esteller, 2002). En el caso del melanoma, es posible que esta hipermetilación en los receptores estrogénicos tipo alfa pueda asociarse a la progresión de la lesión, teniendo por tanto valor pronóstico desfavorable (Mori y cols, 2006). También los niveles de receptores tipo β parecen decrecer con el nivel de invasión del tumor, lo que podría convertirlos en marcadores pronósticos (Schmidt y cols, 2006).

Todavía quedan cuestiones sin resolver en el estudio del rol de las hormonas sexuales en este tumor. No está bien aclarado su posible asociación con la aparición del tumor, ni se ha estudiado suficientemente el posible papel diferencial de los estrógenos en hombres y mujeres, y su variación en mujeres pre y posmenopáusicas. Tampoco se conoce su influencia en las distintas zonas del cuerpo.

b) Distribución anatómica: ¿diferentes vías de aparición de la lesión?

El melanoma cutáneo puede originarse en cualquier parte de la piel, incluyendo zonas como orejas o pezones, si bien en las personas que pertenecen a razas con elevada pigmentación cutánea, como la raza negra, los tumores suelen aparecer en las zonas más claras del cuerpo, haciendo que los tumores acrales supongan una proporción muy elevada de los casos (Bellows y cols, 2001).

A diferencia de lo que ocurre con otros tumores cutáneos, el melanoma no aparece principalmente en zonas muy expuestas al sol, siendo más frecuente en aquellas partes del cuerpo con exposición solar intermitente. Cuando se tiene en cuenta la superficie corporal en cada zona del cuerpo para el cálculo de las tasas, la incidencia mayor se encuentra en algunas zonas muy expuestas, como cara u orejas (Bulliard, 2000; Elwood y Gallagher, 1998), pero no en otras zonas que podrían también incluirse en esta categoría, como es el dorso de la mano, y cuando el análisis se restringe a los casos en menores de 50 años, predominan los tumores en zonas con exposición intermitente, como espalda o brazo (Bulliard, 2000). Hay autores que consideran que este ajuste por superficie corporal no es la mejor forma de evaluar el riesgo en las diferentes zonas anatómicas, ya que, como se ha comentado, la densidad de los melanocitos varía mucho entre unas partes del cuerpo y otras (Whiteman y cols, 1999)

Otra de las características habituales en la epidemiología del melanoma es la diferente distribución anatómica de los tumores en hombres y mujeres, al menos en la raza blanca. En varones, la localización más habitual es el tronco, mientras que en las mujeres predominan los casos en las piernas. Este patrón se encuentra en países con latitudes muy diferentes

(Armstrong y Kricger, 1994). La hipótesis más generalizada achaca estas diferencias a patrones de exposición solar específicos de cada sexo (Elwood y Gallagher, 1998). Sin embargo, ciertos hallazgos parecen cuestionar este planteamiento. Como hemos comentado al tratar los nevi, en países tan diversos como Australia (MacLennan y cols, 2003), Canadá (Kwan y cols, 2000), o en el sur y centro de Europa (Autier y cols, 2004), se ha encontrado que la distribución de los lunares en niños y niñas es similar a la de los melanomas en adultos, independientemente de la exposición solar que han recibido.

Autier et al (Autier y cols, 2004) no encontraron diferencias de género significativas en la exposición solar, en los antecedentes de quemaduras –durante y fuera de los periodos vacacionales-, en los hábitos relacionados con la protección a la exposición solar o con la vestimenta que justificasen la diferente distribución de los nevi entre niños y niñas. Más significativos todavía son los resultados de otro trabajo, realizado en una comunidad anabaptista huteriana en Canada, en la que los niños de ambos sexos están muy protegidos de la exposición solar debido a su peculiar forma de vestir, sustentada en sus creencias religiosas (Kwan y cols, 2000). Entre los 6 y los 15 años, los varones tenían mayor densidad de lunares en el torso, mientras que en las chicas predominaban en brazos y piernas, a pesar de que las explicaciones basadas en estilos de vestir o no podían aplicarse a este caso.

Hay que recordar que para algunos autores los lunares son precursores del melanoma (Clark, Jr. y cols, 1984), y aproximadamente un 20% de los casos se originan en estas lesiones (Massi y cols, 1999;Urso y cols, 1991). Esto podría significar, siguiendo el argumento de Autier et al. (Autier y cols, 2004), que las diferencias en exposición solar o vestimenta entre hombres y mujeres simplemente sumarían sus efectos a una predisposición preexistente en ellos a tener lunares –o melanomas- en una localización determinada.

En realidad, se desconocen exactamente los mecanismos que determinan que el melanoma aparezca con diferente frecuencia en las diferentes zonas del cuerpo. Una posible explicación podría ser que las lesiones se asocien a daños locales: Chen et al. encontraron que la localización del tumor estaba relacionada específicamente con los antecedentes de quemaduras en la misma zona tras ajustar por otros posibles factores de confusión (Chen y cols, 1996). También sugiere este efecto local la teoría más comúnmente aceptada para intentar explicar la relación entre el sol y el melanoma, que apunta al papel causal de las exposiciones muy intensas en zonas normalmente protegidas de los rayos solares (Weinstock, 1996). El efecto local de los agentes dañinos podría no ser el mismo en todas las partes del cuerpo: incluso la sensibilidad de la piel a la radiación solar varía entre las diferentes zonas del cuerpo siendo, por ejemplo, mucho más fotorresistente la piel de la

espalda que la de la cara interna del brazo. Curiosamente, la piel de las piernas femeninas parece más resistente al sol que la de los varones, a pesar de que es una localización más común para los melanomas en la mujer (Bataille y cols, 1992). Otra posible explicación de la distribución anatómica de los melanomas descansa en una hipótesis alternativa: diferente susceptibilidad hacia la malignización de los melanocitos según su localización anatómica (Green, 1992).

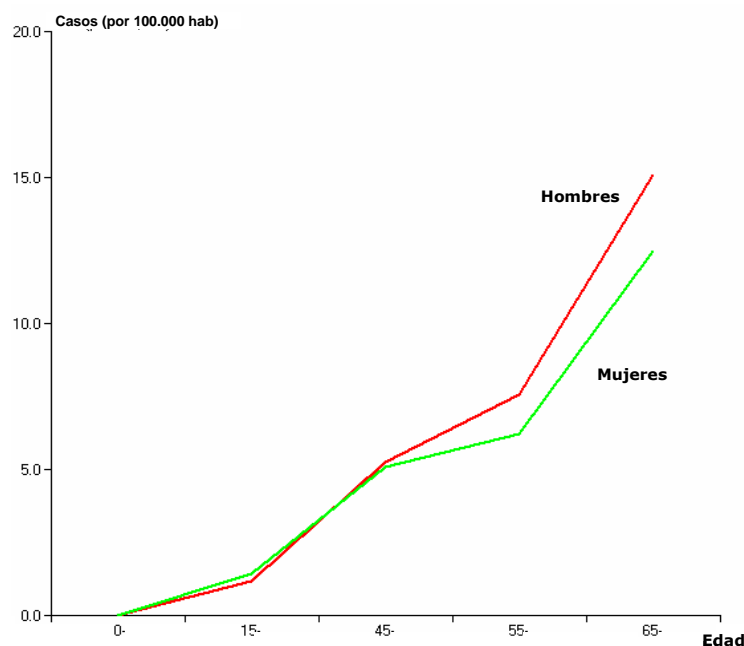
Por otra parte, la relevancia de los factores de riesgo conocidos para este tumor es diferente según la zona del cuerpo en la que se detecte la neoplasia (Cho y cols, 2005; Masback y cols, 1999; Siskind y cols, 2005; Whiteman y cols, 2003). La asociación de los melanomas con los rasgos fenotípicos puede variar con la localización anatómica de la lesión (Cress y cols, 1995). Existen algunas características diferenciales en los tumores por localización como es la mayor frecuencia en cabeza y cuello de léntigos malignos (Gillgren y cols, 1999) o de lesiones indicativas de daño solar crónico (Bataille y cols, 1998). En cambio, los antecedentes familiares parecen ser más habituales en el caso de los tumores del tronco (Masback y cols, 1999). También se han descrito diferentes tendencias entre las localizaciones anatómicas (Bulliard y cols, 1999), que podrían explicarse por la creciente exposición al sol de zonas del cuerpo más tradicionalmente protegidas como el tórax.

La epidemiología molecular ha añadido una nueva perspectiva a este panorama: varios autores (Whiteman y cols, 1998; Whiteman y cols, 2003) han sugerido que, en el caso del melanoma, podrían coexistir diferentes rutas biológicas, relacionadas con la localización anatómica de la lesión (Rivers, 2004). El estudio detallado de las diferencias de riesgos por localización anatómica es, en estos momentos, muy interesante ya que puede aportar información adicional que apoye o contradiga esta teoría. Sin embargo, en general, es complicado realizar análisis comparando las diferentes zonas debido a la escasez de casos en algunas de ellas.

c) Edad

Un factor de riesgo básico en la epidemiología del melanoma, al igual que en la mayoría de las enfermedades neoplásicas, es la edad. La tasa de incidencia aumenta con la edad, y en general, en las edades más avanzadas, es mayor en varones que en mujeres (Lee y Storer, 1982).

Fig 1.6: Tasas de incidencia de melanoma cutáneo por edad en el mundo. Estimaciones para 2002.



Fuente: (Ferlay y cols, 2004)

Existen también diferencias en la distribución etaria entre las diferentes partes del organismo, destacando, sobre todo, la mayor edad media entre los enfermos con melanomas en cabeza y cuello (Gillgren y cols, 1999).

A pesar de que el incremento de riesgo con la edad es ampliamente conocido, no es sencillo saber exactamente a qué motivos se debe. Existen cambios biológicos debidos al proceso de envejecimiento, como menor capacidad de reparación de lesiones en el DNA producidas por la radiación ultravioleta (Moriwaki y Takahashi, 2007), y se sabe que el número de melanocitos decrece entre un 8 y un 20% con cada década de vida a partir de los 30 años, produciéndose también cierta desregulación de los mismos (Wulf y cols, 2004). Sin embargo, las variaciones de riesgo con la edad pueden también estar reflejando cambios temporales en exposiciones ambientales o efectos acumulativos de las mismas. En este sentido podrían también interpretarse las posibles diferencias en patrones de riesgo etario entre hombres y mujeres: las diferencias en la distribución etaria del riesgo de tener melanoma podrían atribuirse tanto al proceso biológico de maduración y envejecimiento, que presenta características específicas en cada sexo, como a diferencias en los patrones de exposición solar –ya sea intermitente o acumulada. Se sabe que los estrógenos tienen un efecto claro en el envejecimiento cutáneo, aunque de momento no se ha encontrado una relación entre ellos y los cambios pigmentarios debidos a la edad (Verdier-Sevrain y cols, 2006).

Hasta la fecha varios trabajos han incluido en sus estudios descriptivos sobre la incidencia del melanoma las tasas específicas por edad para cada sexo por localización anatómica (Bulliard y cols, 1999; Bulliard, 2000; Stang y cols, 2003); sin embargo, se ha profundizado poco en el estudio de las diferencias entre ellos, no habiéndose incorporado al análisis información sobre exposición solar.

d) Determinados rasgos fenotípicos

Existen determinadas características fenotípicas que se han asociado repetidamente con un mayor riesgo de presentar esta enfermedad, entre las que habría que destacar la variabilidad étnica, el fototipo cutáneo, la presencia de pecas y el color de pelo y ojos.

Variabilidad étnica: Los sujetos de razas diferentes tienen también diferente riesgo de presentar este tumor, probablemente debido a variaciones en características fenotípicas, siendo especialmente relevante la pigmentación basal de la piel, a la que ya nos hemos referido en apartados anteriores.

Ya se ha comentado que los melanocitos de los diferentes fenotipos pigmentarios difieren en su producción de melanina, en la tasa y forma en la que transfieren la misma a los queratinocitos, lo que a su vez se traduce en diferente eficacia a la hora de proteger la piel de los rayos solares. La incidencia de melanoma en sujetos de piel clara es mucho mayor que en sujetos de pieles oscuras. Un claro ejemplo de esta diversidad se observa al comparar la frecuencia de este tumor en los diferentes grupos raciales en Estados Unidos, con tasas de incidencia medias anuales ajustadas por edad de 18,4 casos por 100.000 en blancos, frente a 2,3 en hispanos, 0,8 en afroamericanos, 1,6 en indios americanos y 1.0 en asiáticos. La distribución anatómica de los tumores también es algo diferente ya que en las minorías raciales son frecuentes los melanomas de localización acral y en miembros inferiores (Cormier y cols, 2006).

Fototipo cutáneo El fototipo cutáneo define la tendencia que tiene la piel de los sujetos a quemarse con la exposición solar y la capacidad de broncearse con la misma. Una de las clasificaciones más comúnmente usada es la de Fitzpatrick, modificada por Pathak (Fitzpatrick, 1988).

Se definió originariamente para adecuar la dosis de rayos UVA y psoralenos a aplicar a los sujetos con psoriasis, y se basa en la información que daban los sujetos sobre su respuesta inicial ante la exposición solar. Descansa, por tanto, en la respuesta pigmentaria auto reportada de la piel a la radiación ultravioleta, determinada en gran medida por la pigmentación basal de la piel (Kadekaro y cols, 2003b).

Tabla 1.1: Fototipos cutáneos según clasificación de Fitzpatrick-Pathak

Color de piel (piel no expuesta al sol)	Tipo de piel	Quemaduras	Bronceado
Blanco	I	Si	No
	II	Si	Ligero
	III	Si	Si
	IV	No	Si
Marrón	V	No	Si
Negro	VI	No	Si

En su metaanálisis, Gandini et al. encontraron un RR de 2,09 (95% IC 1,67–2,58) al contrastar la incidencia de melanoma en el tipo I con el tipo IV (Gandini y cols, 2005c). Otros indicadores de riesgo de desarrollar melanoma, asociados a la sensibilidad cutánea frente al sol, son la existencia en la piel de lesiones premalignas o cancerosas (RR = 4,28, 2,80–6,55) o de señales de daño actínico (RR = 2,02, 1,24–3,29) (Gandini y cols, 2005c).

Presencia de pecas: Las pecas o efélides son manchas pigmentadas que pueden aparecer en cualquier lugar del cuerpo. Se caracterizan por un aumento del tamaño de los melanocitos en la capa basal, aumento del número de dendritas y marcada hiperpigmentación de toda la epidermis, pero sin incremento en el número de melanocitos o con escaso número de melanocitos hiperplásicos. Son más frecuentes en pieles claras, y se asocian a la exposición solar, pudiendo incluso llegar a desaparecer totalmente en la temporada invernal. Los genes parecen jugar un papel fundamental en el número total de pecas: en un estudio con gemelos mono y dizigóticos, V. Bataille encontró que hasta un 91% de la variabilidad en el número total de pecas podía atribuirse a causas genéticas, sin diferencias significativas entre las diferentes zonas del cuerpo, mientras que en el tipo de piel este porcentaje se reducía a un 76% (Bataille y cols, 2000). Se cree que el principal gen que codifica para MC1R está relacionado con este fenotipo, y el número de zonas del cuerpo en el que se encuentran las pecas se asocia con la presencia de variantes de este gen (Bastiaens y cols, 2001a; Flanagan y cols, 2000). Las estimaciones de riesgo que se han calculado para tener pecas frente a no tenerlas dan un riesgo relativo de 2.10 (IC95% 1.80–2.45) (Gandini y cols, 2005c).

Color de ojos y pelo: A diferencia de lo que sucede con el color de la piel, aún no se conoce ningún papel fisiológico claro del color del pelo o de los ojos. La mayoría de las variaciones de color de pelo e iris se dan en personas de ascendencia caucásica (Parra, 2007).

El color de ojos es un rasgo poligénico, con variaciones cromáticas que van desde marrón muy oscuro hasta tonos muy claros de azul, aunque en casi todos los estudios se agrupan en dos, tres o cuatro categorías, generalmente azul, verde o avellana y marrón. La variación del

color se debe a la cantidad de melanina y al número de melanosomas en la cara anterior del iris, mientras que el número de melanocitos, como ocurre con la piel, presenta pocas diferencias entre los sujetos (Kayser y cols, 2008). En la mayoría de las personas el color de los ojos permanece estable desde los 6 años de edad; sin embargo, entre un 10 y un 15 % de los sujetos de raza blanca tienen cambios en el color de ojos durante la adolescencia y madurez que probablemente reflejan cambios en el contenido o distribución de la melanina en el iris. Estos datos también sugieren que los cambios en el color de ojos, o la tendencia a que se produzcan, pueden estar genéticamente determinados ya que entre gemelos monocigóticos la evolución fue muy concordante (Bito y cols, 1997).

Aunque puede haber modificadores en otros loci, la variabilidad en el color de los ojos en los europeos se debe en gran medida a polimorfismos en *OCA2*, uno de los genes implicados en la pigmentación cutánea, al que algunos autores atribuyen el 76% de la varianza en este rasgo fenotípico (Zhu y cols, 2004); parece ser especialmente importante un haplotipo formado por polimorfismos en tres nucleótidos situados en el intrón 1 de este gen (Duffy y cols, 2007). Este genotipo era también más frecuente en sujetos con pelo color castaño claro y en personas con tipos claros de piel. Recientemente se ha encontrado un nuevo gen, *HERC2*, situado en el mismo cromosoma y muy cerca de *OCA2*, cuyas variantes también se asocian a las diferencias en coloración del iris en personas de ancestros europeos (Kayser y cols, 2008; Sturm y cols, 2008; Sulem y cols, 2007).

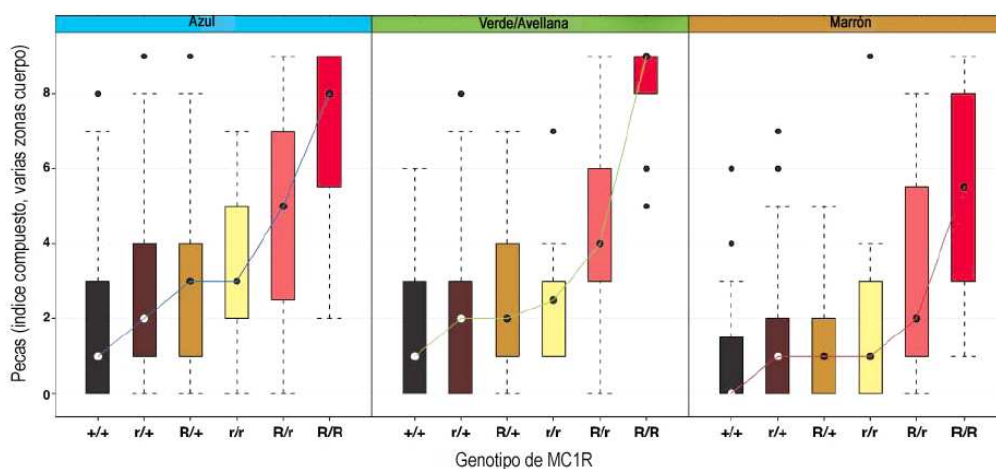
Con respecto al color del cabello, también existe una amplia gama de tonos. En el pelo, la mayoría de lo que se observa es una estructura muerta: el color resulta del paso de la melanina de los melanocitos del bulbo capilar a los queratinocitos, que proliferan rápidamente y luego se queratinizan (Rees, 2003). Esta pigmentación está íntimamente ligada a una de las fases del pelo, la fase de crecimiento activo o anágena; la transferencia de melanosomas en el cabello, por tanto y a diferencia de lo que ocurre en la piel, sigue un patrón cíclico (Slominski y cols, 2005). La coloración del pelo parece ser más sensible al estrés oxidativo y al envejecimiento que la cutánea. En el nicho capilar se han encontrado células madre de estirpe melanocítica, y el encanecimiento asociado a la edad se atribuye a una inadecuada conservación de las mismas (Nishimura y cols, 2005; Sarin y Artandi, 2007; Van Neste y Tobin, 2004).

Se han descrito desde hace mucho tiempo diferencias de riesgo de tener melanoma en los individuos con cabellos claros. En la última década se ha investigado especialmente el claro exceso de riesgo que se suele encontrar en los sujetos pelirrojos, que, generalmente tienen además piel muy fotosensible. Un metaanálisis reciente estima el RR de los sujetos con este

fenotipo frente a los individuos con pelo oscuro en 3,64 (IC 95% 2,56–5,37) (Gandini y cols, 2005c). También es un resultado muy habitual encontrar mayor riesgo de tener melanoma cutáneo en los individuos con ojos claros; el metaanálisis mencionado estimaba que el tener ojos azules implicaba un RR de 1,47 (IC 95% 1,28–1,69) frente a tener ojos oscuros (Gandini y cols, 2005c).

Puede ser, inadecuado contemplar estos factores de manera aislada, ya que parece que muchos de los rasgos fenotípicos mencionados como factores de riesgo para melanoma no se comportan de forma independiente. Duffy et al. estudiaron la relación entre algunas de dichas características, como son color de pelo, color de ojos, presencia de pecas -usando un indicador que combinaba la presencia de las mismas en diversas partes del cuerpo- y lunares, combinando, además estos datos con información genética sobre polimorfismos en MC1R y en OCA2 (Duffy y cols, 2004). Sus resultados, como refleja gráficamente la figura 1.7, muestran la gran interrelación que existe entre estas características.

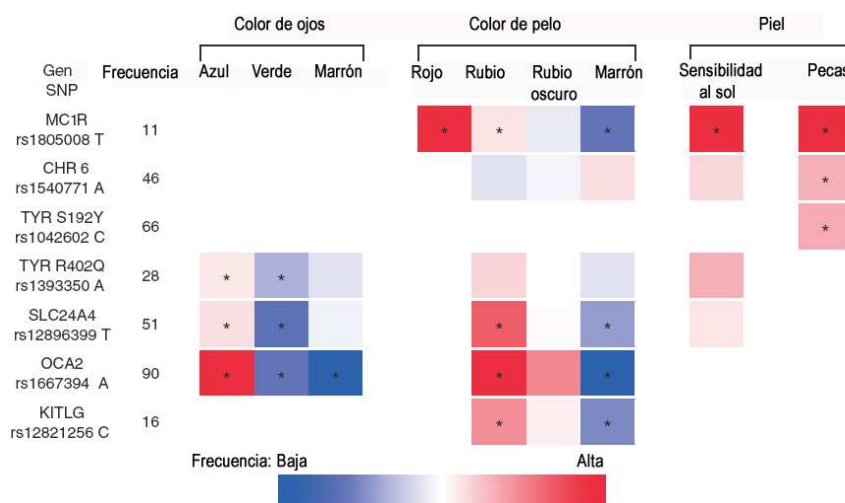
Figura 1.7: Relación entre color de ojos, color de pelo, presencia de pecas y variantes de MC1R. Los colores de las barras indican tonalidad del cabello.



Fuente: Duffy F y cols (2004) Interactive effects of MC1R and OCA2 on melanoma risk phenotypes. Hum Mol Gen 4:454

Más recientemente, Sulem et al. han comprobado, en un análisis de asociación con el genoma completo que, además de estos dos genes, hay otros que también explican parte de la variabilidad en estos rasgos y la frecuente combinación de los mismos. Es el caso de determinados polimorfismos en genes ya comentados al hablar de la pigmentación cutánea como el gen *TYR*, *KITLG* o *SCL24A4*.

Figura 1.8: Genes en color de ojos, color de pelo, pecas y sensibilidad al sol. Asociaciones significativas en análisis con genoma completo



Fuente: Sulem P. y cols (2007) Genetic determinants of hair, eye and skin pigmentation in Europeans. Nat Gen 39:1447

Es quizás poco adecuado hoy en día estudiar los riesgos asociados a características fenotípicas sin abordar cuáles son los orígenes de las mismas y cuál es el mecanismo biológico que sustenta su posible relación con el melanoma. La biología molecular aporta información útil para profundizar en las razones de esta asociación. La investigación sobre asociación de melanoma y características fenotípicas, por tanto, está pasando a integrarse dentro de la búsqueda de genes de susceptibilidad que modulan la respuesta de los sujetos frente a los agentes dañinos, modificando la probabilidad de desarrollar este tumor.

e) **Obesidad, estatura y superficie corporal**

Dado que el melanoma es un tumor cutáneo, parece lógico presumir que las personas con mayor superficie corporal deben presentar más riesgo de padecer este tumor. Se ha estudiado su relación con diferentes índices antropométricos como pueden ser la altura, el índice de masa corporal (IMC), que mide obesidad, y la superficie corporal (body-surface area, BSA). También en este caso es difícil separar o intentar delimitar el papel de cada uno de ellos por separado; por otra parte, estos indicadores antropométricos pueden reflejar muchos otros factores además de marcar la superficie corporal. Por ejemplo, la obesidad no mide sólo mayor superficie total de piel, sino que se asocia también a diferencias nutricionales y hormonales.

Varios grandes estudios de seguimiento centrados en la relación entre cáncer y obesidad incluyen al melanoma entre los tumores de interés. Los datos disponibles no muestran una asociación consistente entre obesidad y melanoma, ya que existen resultados contradictorios.

El estudio de Samanic et al. incluyó una cohorte de casi 400.000 varones suecos, trabajadores de la construcción, con una edad media de 34 años, encontrando un incremento de riesgo ajustado por edad y periodo de diagnóstico tanto en los sujetos con sobrepeso (IMC 25- 29.9 kg/m²) con un RR de 1,27 (IC 95% 1,12-1,45) como en los obesos (IMC≥30 kg/m²), con un RR de 1,35 (IC 95% 1,06-1,73), siendo también significativo el test de tendencia (Samanic y cols, 2006). Estos resultados se corroboraron en un análisis posterior de los mismos sujetos, con 5 años más de seguimiento, ajustando el estimador por cohorte de nacimiento, exposición solar ocupacional y tabaquismo (Odenbro y cols, 2007). También Thune et al. en Noruega, en una cohorte de 1,3 millones de personas de ambos sexos encontraron que los varones en el quintil superior de IMC tenían un RR para CM de 1,26 al compararlo con el quintil inferior, pero curiosamente en mujeres se encontró una asociación no significativa en sentido inverso, es decir mayor riesgo con menor IMC, que llegaba a ser significativa en tronco y piernas (Thune y cols, 1993). También hay estudios de casos y controles que han encontrado asociaciones positivas entre melanoma y mayor peso (Shors y cols, 2001) o IMC (Kirkpatrick y cols, 1994). En este sentido apuntaban otros dos caso-control hospitalarios con casos incidentes llevados a cabo en Italia, que encontraron también una asociación significativa entre sobrepeso y melanoma: Gallus et al obtuvieron un OR de 1,90 (IC 95% 1,28-2,80) (Gallus y cols, 2006), mientras que Naldi et al, en su estudio centrado sólo en mujeres encontró un OR de 1.96 comparando las que tenían IMC≥27 con las que tenían menos de 23 kg/m² (Naldi y cols, 2005).

Otros estudios contradicen la existencia de una asociación entre el melanoma y el exceso de peso. Calle et al. analizaron una gran cohorte estadounidense, con casi 400.000 hombres y 500.000 mujeres seguidos durante 12 años, estudiando la mortalidad por cáncer en relación con el IMC, pero no se detectó exceso de riesgo de morir por melanoma en personas obesas o con sobrepeso en ninguno de los dos sexos, con RR no significativos inferiores o cercanos a la unidad (Calle y cols, 2003). Tampoco en el Million Women Study británico, que incluye a más de un millón de mujeres británicas que tenían entre 50 y 65 años al ser reclutadas en los programas de cribado de cáncer de mama, se encontró asociación entre incidencia o mortalidad por melanoma con obesidad o sobrepeso, aunque su periodo de seguimiento no ha sido muy largo (Reeves y cols, 2007). Otros autores han publicado resultados en esta línea (Freedman y cols, 2003a; Veierod y cols, 1997)

Recientemente se ha publicado un estudio que proporciona estimadores para las tres variables antropométricas en mujeres combinando los casos y controles de ocho estudios previos, con mujeres de diferentes países (Canadá, EEUU, Reino Unido, Italia, Dinamarca y Australia), usando también medidas autorreportadas de estatura y peso en el presente y, en algunos casos, sobre ganancia de peso (Olsen y cols, 2007). Sus resultados muestran un incremento de riesgo estadísticamente asociado con la estatura, más acusado en las menores de 50 años y en las mujeres que habían ganado 2 kg o más desde su juventud. No había, por el contrario, asociación con BSA ni con el IMC que tuvo en la juventud o con el actual ni en mayores ni en menores de 50 años.

Algunos trabajos han encontrado también relación entre la estatura y/o la superficie corporal con el melanoma. En la cohorte noruega ya mencionada, el melanoma se asociaba con la estatura en ambos sexos tras ajustar por edad, cohorte de nacimiento y zona geográfica, siendo el RR para el mayor quintil cercano a 1,60 en hombres y mujeres. Este exceso de riesgo se presentaba en tumores de cabeza y cuello en ambos sexos y en las piernas en mujeres.

En relación a la superficie corporal, en varones existía una asociación similar a la de la altura (Thune y cols, 1993). Gallus, en Italia, comparando el cuartil superior y el inferior encontró un OR de 1,16 (IC 95% 0,80-1,68) para la estatura, y de 1,87 (IC 95% 1,28-2,72) para BSA (Gallus y cols, 2006); Naldi, en su estudio de casos control femenino obtuvo un OR de 1,68 para BSA \geq 1,71 comparado con < 1,59 (Naldi y cols, 2005). En el trabajo de Shors et al. en EEUU esta relación sólo se encontró en hombres, en comparación con el cuartil inferior, los varones en el cuartil superior presentaban excesos de riesgo significativos para distintas variables antropométricas (altura: OR 2,4, IC 95%1,3-4,5; peso OR 2,8, IC 95%1,5-5,2; BSA OR 2,8, IC 95% 1,5-5,1). Este autor además encontró un cierto efecto preventivo asociado al ejercicio casi diario en ambos sexos (OR = 0,7, CI = 0,5-1,0) (Shors y cols, 2001). Globalmente, sin embargo, los datos no son concluyentes.

f) Clase socioeconómica /Urbano vs rural

El melanoma cutáneo es uno de los tumores clásicamente asociados a mayor clase social, independientemente del indicador social utilizado –clase ocupacional, nivel educativo o medidas ecológicas de renta altas (Bouchardy y cols, 2002;Cooke y cols, 1984;Lee y Strickland, 1980;Pearce y Howard, 1986;Pion y cols, 1995;Reyes-Ortiz y cols, 2005;Rimpela y Pukkala, 1987;Smith y cols, 1996;Vagero, 1986). La mayoría de los trabajos que han abordado este tema, sin embargo, se han limitado a estudiar a los varones, más sencillos de clasificar que las mujeres, y sólo en contadas ocasiones se ha tenido en cuenta la

localización anatómica del tumor (Masback y cols, 1999;Reyes-Ortiz y cols, 2005;Singh y cols, 2003;Vagero y cols, 1990;Whiteman y cols, 2003).

Esta asociación con nivel socioeconómico alto, al menos en los países nórdicos, se ha atribuido sobre todo a diferencias en hábitos de exposición a radiación ultravioleta (Bentham y Aase, 1996). Se ha descrito una correlación significativa entre la frecuencia de viajes en vacaciones a países del sur de Europa y el nivel de estudios (Westerdahl y cols, 1992) o la clase social (Vagero, 1986). No obstante, las diferencias de estatus socioeconómico reflejan también variabilidad en muchos otros factores de riesgo que se han estudiado como posibles modificadores del riesgo de padecer este tumor, aunque con resultados poco concluyentes, tales como el tabaco o el consumo de alcohol, la dieta o el uso de anticonceptivos orales.

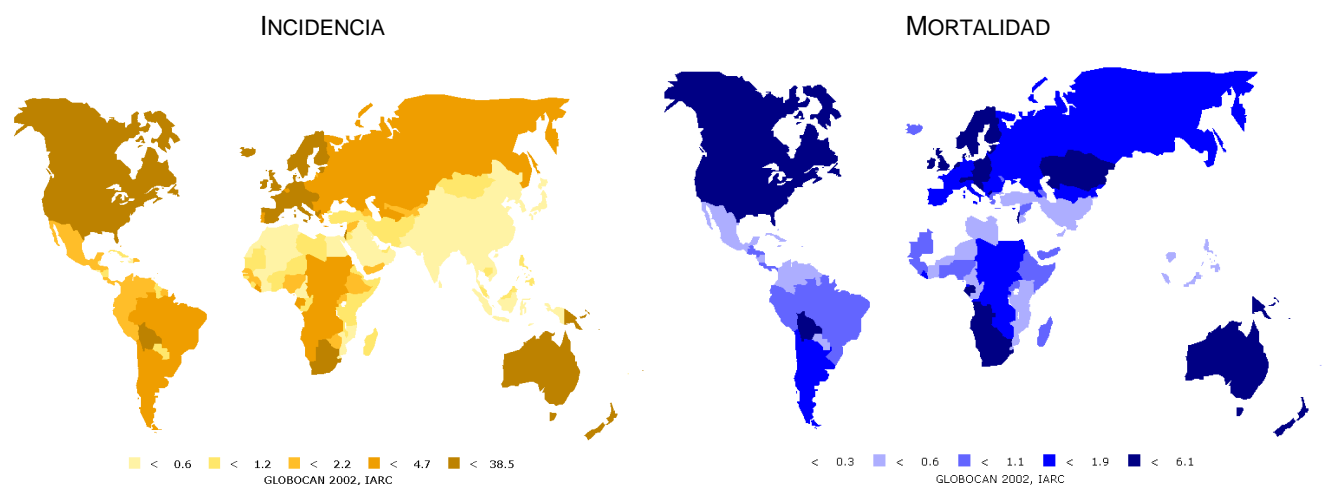
Con respecto a la relación de este tumor con la ruralidad, existe poca información. Globalmente parece existir un cierto exceso en zonas urbanas (Doll, 1991;Schouten y cols, 1996). También en Suecia se ha descrito un pequeño incremento de riesgo en entornos urbanos (Eklund y Malec, 1978;Westerdahl y cols, 1992)

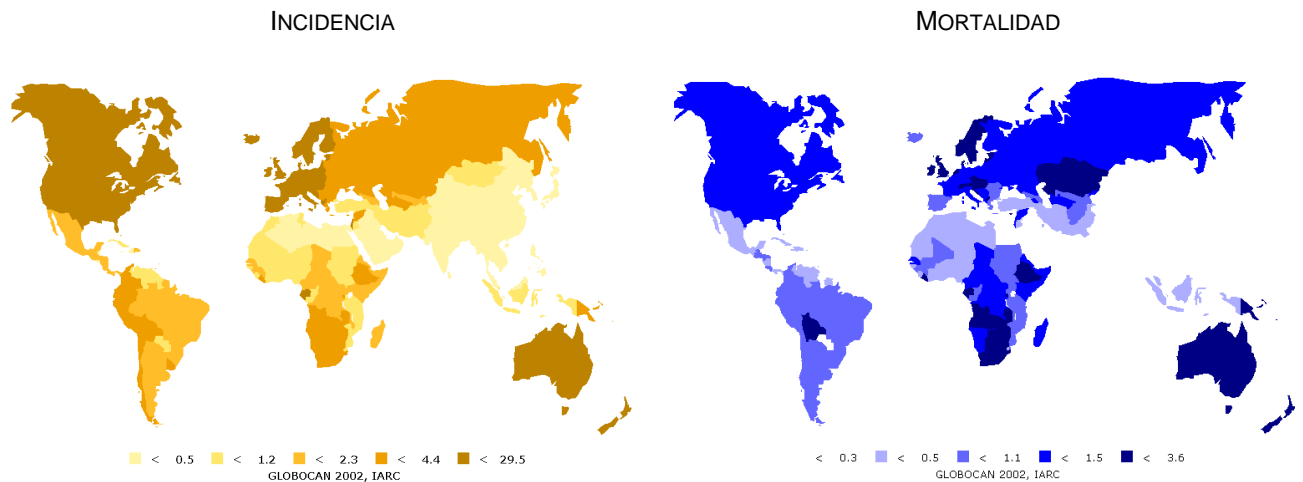
g) Distribución geográfica

La figura 1.9 muestra la distribución del melanoma en el mundo. Este tumor presenta un patrón geográfico muy marcado, común a ambos sexos, que se refleja tanto en la incidencia como en la mortalidad por este tumor.

Figura 1.9: Distribución geográfica del melanoma en el mundo. Tasas estandarizadas por edad (población mundial). Estimaciones para 2002.

A) Distribución en hombres

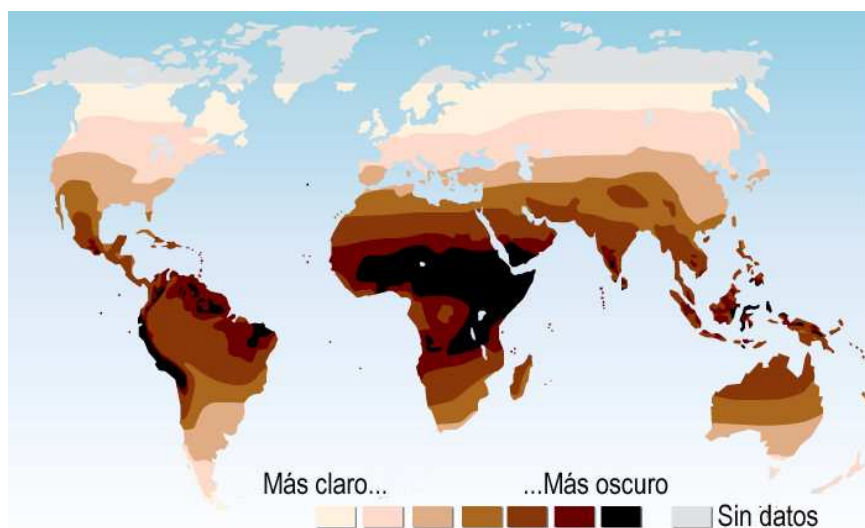


B) *Distribución en mujeres*

Fuente: Ferlay, J et al. (2004). Globocan 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. [IARC CancerBase No. 5. Version 2.0]. Lyon, IARC Press. IARC CancerBase. <http://www-dep.iarc.fr/>

La principal explicación que se ha ofrecido a esta gran variabilidad geográfica es la distribución de la pigmentación cutánea basal en el mundo (fig 1.10). Las zonas con mayor frecuencia de este tumor coinciden en gran parte con las regiones con personas con pieles más claras, junto con antiguas colonias europeas como Australia, especialmente de origen anglosajón, en donde residen personas blancas descendientes de los colonos.

Figura 1.10: Distribución geográfica de la pigmentación cutánea en población indígena en el mundo.



Fuente: Mapa de coloración cutánea en población indígena (Skin colour map (indigenous people)). Bournay E. (2007). En *UNEP/GRID-Arendal Maps and Graphics Library*. Accesible en <http://maps.grida.no/go/graphic/skin-colour-map-indigenous-people>. Basado en Chaplin G (2004). Geographic Distribution of Environmental Factors Influencing Human Skin Coloration. *American Journal of Physical Anthropology* 125:292–302; actualizado en 2007.

Se han propuesto diferentes hipótesis evolutivas para intentar explicar la distribución del color de la piel en el mundo. Según Chaplin et al., la relación entre la variabilidad en la reflectancia cutánea entre los humanos y la radiación ultravioleta en otoño se ajusta bastante bien a un modelo lineal (Chaplin, 2004).

Algunos autores creen que, en las zonas cercanas al ecuador las pieles oscuras ofrecían múltiples ventajas: protegían del daño solar, pero además, evitaban la degradación de los folatos, necesarios para el desarrollo neurológico fetal y para la espermiogénesis, ya que son fotosensibles. Al abandonar las regiones ecuatoriales, esta protección perdió importancia, mientras que empezó a tener mayor relevancia para la supervivencia la capacidad de absorber la radiación ultravioleta de las pieles claras, necesaria para la síntesis de la vitamina D, que es especialmente importante, además, durante la lactancia (Jablonski y Chaplin, 2000).

Otros autores defienden que, dado que las mujeres tienen la piel más clara, este dimorfismo sexual puede haber influido en las conductas de apareamiento, por tanto, la distribución actual sería consecuencia de una preferencia general masculina por las mujeres de pieles más claras, que sólo se pone de manifiesto en aquellas zonas en las que la piel oscura no supone un beneficio añadido para la supervivencia del sujeto (Aoki, 2002; Frost, 1994; Ihara y Aoki, 1999).

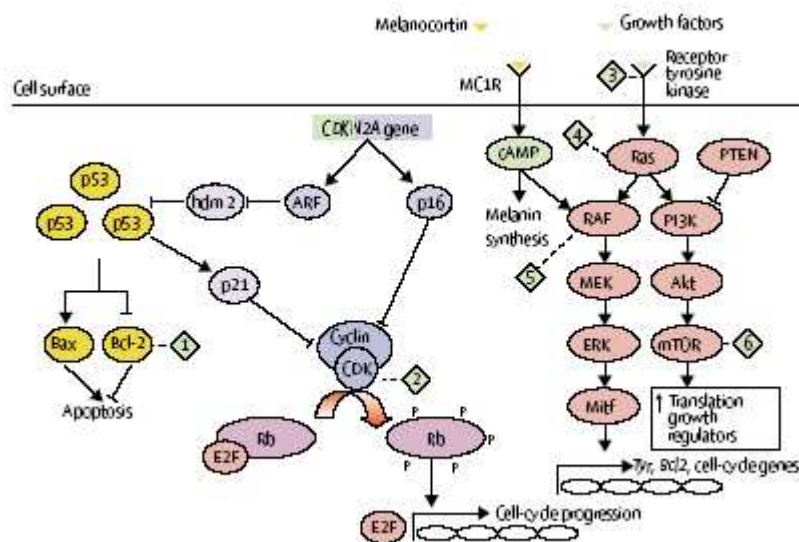
1.3.2 Factores genéticos

Aunque en la etiología de la mayoría de los melanomas juegan, probablemente, un papel fundamental las exposiciones medioambientales, aproximadamente uno de cada 10 enfermos tiene parientes cercanos –en primer o segundo grado- que padecen o han padecido este tumor (Hayward, 2003). Un reciente metaanálisis estimaba el RR en los sujetos con antecedentes familiares de esta neoplasia en 1,74 (IC 95% 1,41–2,14) (Gandini y cols, 2005c). Hemminki et al. en población sueca estiman que la razón de incidencia estandarizada (SIR) para los sujetos con parientes con melanoma era de 2,40 (IC 95% 2,10-2,72) si se trata de un progenitor afectado, de 2,98 (IC 95% 2,54-3,47) cuando el enfermo era un hermano, y llegaba hasta 8,92 (IC 95% 4,25-15,31) cuando eran ambos. (Hemminki y cols, 2003a).

Se calcula que entre un 4 y un 15% del total de casos registrados pueden considerarse casos familiares (Bressac-de-Paillerets y cols, 2002), aunque Czene et al. estiman en un 21% la proporción de casos atribuibles a factores genéticos, al menos en la población sueca (Czene y cols, 2002). En las familias con elevado número de casos el patrón de herencia es consistente con una herencia autonómica dominante.

La predisposición genética a padecer la enfermedad se explica en gran medida por la existencia de mutaciones germinales, que se transmiten de generación en generación, a diferencia de las mutaciones somáticas, que se adquieren con posterioridad al nacimiento y no se heredan. Para este tumor se han descrito tanto mutaciones germinales poco frecuentes pero que implican un elevado riesgo de padecer la enfermedad (alta penetrancia), como mutaciones germinales relativamente habituales que parecen aumentar el riesgo de padecer la enfermedad pero en mucha menor medida (baja penetrancia).

Figura 1.11: Principales genes implicados en la aparición del melanoma.



Fuente: Thompson, JF y cols (2005). Cutaneous melanoma. *Lancet*, 365:678-701

a) Genes que implican un alto riesgo de desarrollar melanoma cutáneo

a.1 Gen *CDKN2A*

Este gen, que se encuentra en la región 9p21, es un locus complejo con una organización muy inusual. Tiene dos exones iniciales diferentes (1α y 1β), cada uno con su propio promotor, es decir, dispone de dos inicios de lectura alternativos, y se completa con dos exones finales, que son comunes. Como resultado, el gen puede codificar para dos proteínas diferentes según el exón inicial, siendo ambas supresoras de tumores: (Chin, 2003; Walker y Hayward, 2002)

- a) La proteína p16, también llamada INK4A, cuya función es inhibir la actividad del complejo que forma ciclina D1 con las quinasas ciclina-dependientes 4

(CDK4) y 6 (CDK6). Este complejo fosforila e inactiva RB, permitiendo así la progresión del ciclo celular. Si INK4A no funciona correctamente, el ciclo celular no se detiene y la célula se multiplica sin control.

- b) La proteína p14 o ARF (Alternative Reading Frame), que estabiliza los niveles de la proteína p53 inhibiendo HDM2, lo que a su vez inhibe la unión de p53 a ubiquitina y su posterior degradación.

Las mutaciones germinales en este gen están presentes aproximadamente entre el 20% y el 40% de las agregaciones familiares de casos, y sólo entre un 0,2 y un 2% de los casos esporádicos (Chin, 2003), y se han encontrado tanto en los exones comunes como en 1 α y 1 β , lo que parece relacionar tanto a INK4A como a ARF con el melanoma. La vía INK4A/CDK4/Ciclina D/pRB parece ser especialmente relevante (Castellano y cols, 1997;Walker y cols, 1998). Estas mutaciones son más frecuentes si hay muchos casos de melanoma en la familia, si ésta incluye sujetos con melanomas múltiples y si los casos se presentan en edades tempranas (<50 años) (Bishop y cols, 2002;Bressac-de-Paillerets y cols, 2002), y podrían también asociarse a otros tumores como los de páncreas.

Se estima que la probabilidad de padecer la enfermedad a los 50 años en los sujetos con mutaciones germinales en *CDKN2A* ronda el 30% (cita). Llama la atención, sin embargo, que la penetrancia de esta mutación, es decir, la probabilidad de padecer la enfermedad entre los que la presentan, muestra un patrón de variabilidad geográfica similar al de la incidencia en la población general (Bishop y cols, 2002). Esto sugiere que, incluso en este caso, los factores medioambientales podrían jugar un papel fundamental en el origen de la enfermedad, aunque algunos autores proponen como explicación alternativa la variabilidad en la distribución de los diferentes tipos de mutaciones (Bataille, 2003).

Otro aspecto interesante en relación con este gen es que podría tener carácter nevogénico. Se ha descrito que las personas con síndrome de nevus atípico tienen una frecuencia tres veces mayor de mutaciones en este gen que sus familiares, siendo también más frecuente entre los portadores de las mutaciones la presencia evidente de pecas y posiblemente el presentar pieles muy sensibles a la luz solar (tipos 1-3 de Fitzpatrick) (Bishop y cols, 2000)

a.// Gen *CDK4*

En un pequeñísimo número de familias con agregaciones de casos de melanoma (Soufir y cols, 1998;Zuo y cols, 1996) se han descrito mutaciones en el gen que codifica para la kinasa ciclina-dependiente 4 (CDK4), que impiden que INK4A le inhiba. *CDK4* actúa por tanto como

un potencial oncogén. Las características de los pacientes con esta mutación son similares a las de los que presentan mutaciones en *CDKN2A* (INK4A).

b) Genes que implican un bajo riesgo de desarrollar melanoma cutáneo

Como ya se ha comentado, uno de los hallazgos clásicos de la epidemiología del melanoma es la asociación del melanoma con determinados rasgos fenotípicos, que a su vez están genéticamente determinados. Este hecho ha impulsado el estudio de los posibles genes que regulan la diferente susceptibilidad de los sujetos a este tumor (Briollais y cols, 2000). Entre ellos, el que ha cobrado mayor importancia, es el gen *MC1R*, al que ya se ha hecho mención de forma repetida a lo largo de esta introducción.

b.I *MC1R* (melanocortin 1 receptor)

El gen que codifica para *MC1R*, clonado en 1992, se localiza en el cromosoma 16q2 y contiene 954 pares de bases que codifican para 317 aminoácidos. Las variaciones alélicas en el mismo explican en gran parte los cambios en los fenotipos pigmentarios y los fototipos cutáneos (Healy, 2004), y su expresión está modulada por la radiación ultravioleta (García-Borrón y cols, 2005).

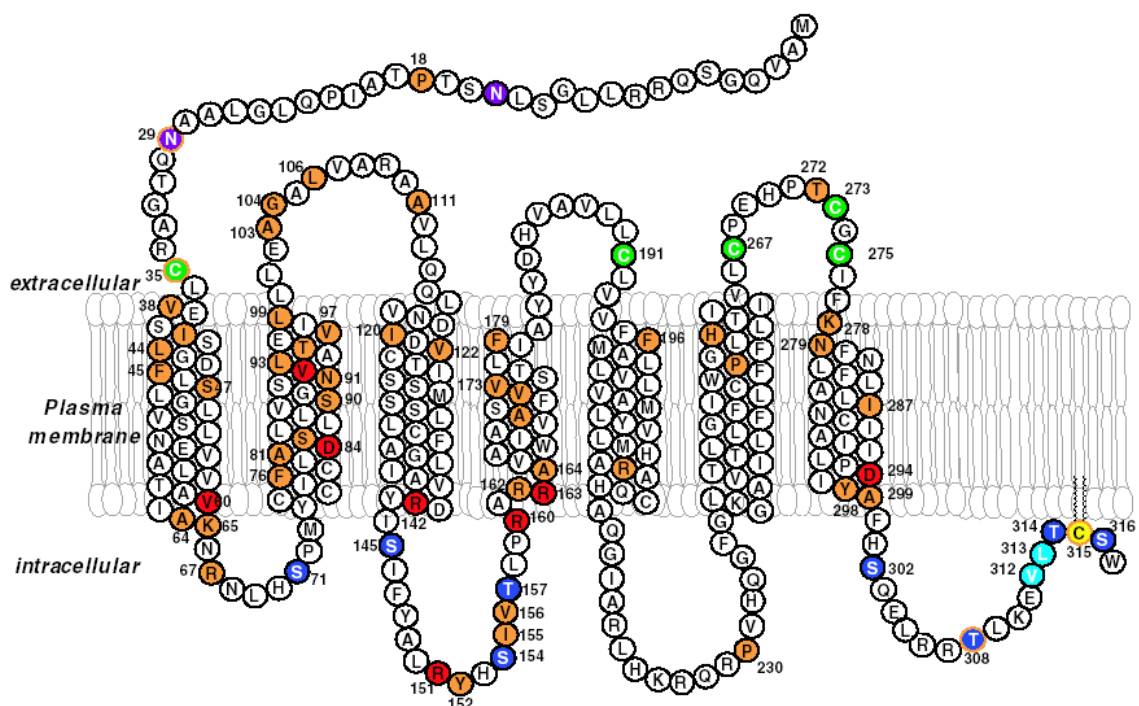
El producto de este gen es el *MC1R*, uno de los cinco receptores de la melanocortina, que se expresa en los melanocitos de la epidermis y en las células del melanoma (Schmidt y cols, 2006). Este receptor, acoplado a proteínas G y con siete hélices transmembrana, tiene como principales ligandos con función agonista a la melanocortina (Chin, 2003) -también llamada α -MSH u hormona estimulante de los melanocitos - y a la ACTH, que estimulan la proliferación y la melanogénesis en los melanocitos. Entre sus ligandos con función antagonista, hay que destacar la ya mencionada proteína agouti. También las hormonas sexuales parecen jugar un papel modulador de este receptor (Scott y cols, 2002). Aunque mediante PCR se ha encontrado en muchos otros tipos celulares (queratinocitos, fibroblastos, células endoteliales, células de Langherhams, neutrófilos, granulocitos, etc...), de momento parece que sólo en melanocitos llega a tener niveles fisiológicamente relevantes (García-Borrón y cols, 2005).

El receptor *MC1R* tiene un rol fundamental en la regulación de la pigmentación cutánea. La activación del receptor por α -MSH estimula la proliferación de los melanocitos (De Luca y cols, 1993), e incrementa la actividad del complejo enzimático de la tirosinasa, aumentando, por tanto, la producción de melanina, y potenciando la síntesis de los melanosomas (Abdel-Malek y cols, 2000). Además, como ya hemos comentado, regula el paso de feomelanina a

eumelanina, determinando el tipo de melanina y la forma de los melanosomas en los melanocitos (Rouzaud y cols, 2005).

La secuenciación del gen que codifica para este receptor en sujetos con diferentes fenotipos cutáneos ha permitido identificar la existencia de más de 70 variantes alélicas (García-Borrón y cols, 2005), algunas de las cuales alteran la estructura del receptor, lo que en ocasiones modifica o anula su funcionalidad (Scott y cols, 2002).

Figura 1.12. Estructura del receptor MC1R. Los aminoácidos indicados en naranja y rojo corresponden a variantes naturales descritas del receptor. Las señaladas en rojo, además, se asocian a pelo rojizo.



Fuente: García-Borrón JC, Sánchez-Laorden B.L, Jiménez-Cervantes C. (2005) *Pigment Cell Res* 18:395

Entre las variantes de *MC1R* que afectan a su funcionamiento normal, las mas estudiadas se han asociado a un fenotipo concreto, con pelo rojizo, piel clara, poca capacidad de broncearse (Flanagan y cols, 2000) y frecuentemente también con pecas (Bastiaens y cols, 2001a). Estas variantes se suelen subclasificar en “débiles” o “r” y “fuertes” o “R”, según la frecuencia con la que se asocian a pelo rojo, aunque la adscripción de cada mutación o polimorfismo a una u otra categoría no siempre es la misma en todos los estudios. Entre las que presentan mayor frecuencia de asociación con este fenotipo, con OR entre 50 y 120 destacan sobre todo R151C, R160W y D294H, así como las menos habituales R142H y D84R (Duffy y cols, 2004; Flanagan y cols, 2000). Entre las débiles, en las que la asociación

con fenotipo pelirrojo muestra OR entre 2 y 6, se suelen adscribir V60L, V92M y R163Q. (Garcia-Borrón y cols, 2005; Kanetsky y cols, 2004; Landi y cols, 2005; Palmer y cols, 2000; Sturm y cols, 2003) Existen grandes diferencias en las frecuencias de las variantes de MC1R entre las diferentes zonas del mundo (Gerstenblith y cols, 2007). Las cuatro primeras variantes R y la primera r mencionadas se encuentran presentes en el 30% de la población del norte de Europa y explican aproximadamente el 60% de los sujetos con pelo rojizo (Healy y cols, 2001). Parece que los alelos asociados a este fenotipo corresponden a formas con pérdida parcial de la funcionalidad de MC1R, que varía desde una cierta reducción en la afinidad a su agonista o en la eficacia de su unión, como ocurre en V92M, hasta una pérdida casi total de función en alelos tales como D84E y D294H (Garcia-Borrón y cols, 2005) La alteración de la función de MC1R también parece asociarse a la capacidad de broncearse tras exposiciones solares en sujetos no pelirrojos (Healy y cols, 2000), y se ha descrito que en sujetos con nevi displásicos o con piel con poca capacidad para broncearse que presentan ciertas variantes en este gen muestran peor capacidad de reparación de DNA ante exposición a UV (Landi y cols, 2002). Algunos autores defienden también que la funcionalidad en MC1R es importante para mantener una adecuada capacidad de reparación del DNA ante las agresiones de la radiación ultravioleta (Kadekaro y cols, 2006). Las variantes no funcionales de este gen se asocian tanto a cáncer de piel no melanoma (Box y cols, 2001b) como a melanoma (Palmer y cols, 2000). Su papel en este último parece ir más allá de su implicación en la pigmentación cutánea (Bastiaens y cols, 2001b; Kennedy y cols, 2001). De hecho, un metaanálisis reciente ha encontrado una asociación significativa entre melanoma y otras dos variantes de este gen – I155T y R163Q- que no tienen relación con pelo rojizo, lo que apunta a la implicación de vías no pigmentarias en la conexión entre MC1R y este tumor (Besson y cols, 2006)

Recientemente Landi et al. (Landi y cols, 2006) han encontrado una asociación marcada entre tener variantes que alteran la funcionalidad de MC1R y la presencia de mutaciones somáticas en *B-RAF*, un gen que se encuentra alterado en una gran parte de los nevi (Kumar y cols, 2004; Poynter y cols, 2006) y de los melanomas (Davies y cols, 2002). En este trabajo, las mutaciones en *B-RAF* eran mucho más habituales en sujetos con variantes de MC1R que no presentaban señales de daño solar crónico. Otros autores también han encontrado mayor frecuencias de mutaciones en *B-RAF* en zonas con exposición solar habitualmente intermitente como el tronco (Curtin y cols, 2005), y se asocian también con el número de nevi y con exposiciones solares en edades tempranas (Thomas y cols, 2007), lo que apoya las teorías que propugnan la existencia de varias vías de iniciación para los tumores melanocíticos. En ese caso, la susceptibilidad conferida por alteraciones en el funcionamiento de MC1R estaría implicada en una de ellas.

Incluso en aquellos sujetos pertenecientes a familias con mutaciones germinales en CDKN2A, el MC1R juega un papel modulador del riesgo de que aparezca el melanoma (Box y cols, 2001a;Goldstein y cols, 2007), quizás mediado por el efecto de α -MSH como potenciador de la expresión de p16 tras la exposición a dosis moderadas de UV (Pavey y Gabrielli, 2002)

Curiosamente, este gen parece tener otras funciones además de su papel en la modulación de la pigmentación cutánea: Mogil et al (Mogil y cols, 2003) atribuyen a variaciones en este gen las diferencias entre hombres y mujeres a la analgesia frente a determinados opiáceos que son sólo efectivos en mujeres, lo que convierte a este gen en posible candidato para explicar las diferencias en la presentación de melanoma entre sexos.

b.II Otros candidatos

El campo de los posibles genes implicados en la génesis del melanoma o en la susceptibilidad al mismo está generando un creciente interés entre la comunidad investigadora. En este sentido se han estudiado muchos otros genes, de los cuales se comentan a continuación los más relevantes.

Además del MC1R, otro gen, también asociado con la pigmentación, podría modular el riesgo de tener melanoma. El gen **OCA2**, que se localiza en 15q11, codifica para una proteína transmembrana de los melanosomas y, como ya hemos comentado al hablar de los rasgos fenotípicos que tradicionalmente se han asociado a este tumor, está implicado en la determinación del color de los ojos. Sus variantes no funcionales se asocian a la forma más común de albinismo oculo-cutáneo, el tipo 2, que le ha dado el nombre. OCA2 parece modular también la expresión de MC1R, como ya se ha comentado al hablar de las características fenotípicas (Duffy y cols, 2004)

Jannot y cols. han encontrado que la combinación entre algunos polimorfismos en este gen se asocia a menor riesgo de desarrollar melanoma, tras ajustar por otras características fenotípicas. El hecho de que esta asociación persistiese en el análisis estratificado por color de ojos hace a los investigadores plantear que el mecanismo por el que este gen se relaciona con el melanoma pueda no ser el mismo que el que determina la coloración del iris. Además, la asociación de OCA2 con el melanoma seguía siendo significativa tras la inclusión como posible variable confusora de los polimorfismos de riesgo de MC1R en los modelos multivariantes (Jannot y cols, 2005).

Uno de los mecanismos importantes del organismo para reparar el DNA ante daños producidos por agentes ambientales, tales como la radiación ultravioleta, es la reparación

mediante la escisión de los nucleótidos dañados (NER). Este proceso requiere que primero se verifique la existencia del daño genético; es en esta fase cuando entra en juego el gen Xeroderma pigmentosum grupo D (**XPD**), con 23 exones y 761 aminoácidos, que se encuentra situado en el brazo q del cromosoma 19, codifica para una helicasa implicada en esta fase del proceso de reparación, y cuyas alteraciones se han visto asociadas a muchos tipos de neoplasias. (Benhamou y Sarasin, 2002; Friedberg, 2001; Goode y cols, 2002)

Variantes en este gen pueden modular el riesgo de padecer melanoma en sujetos con determinadas características específicas como son edades avanzadas (mayores de 50 años) (Debniak y cols, 2006), personas sin nevi displásicos ni problemas para broncearse (Baccarelli y cols, 2004). Curiosamente, en un estudio de casos y controles anidado dentro del Nurse Health Study, amplio estudio de seguimiento de una cohorte de enfermeras estadounidenses, encontraron que la asociación entre dos polimorfismos en este gen (³¹²Asp/Asn y ⁷⁵¹ Lys/Gln), que se asocian a menor capacidad de reparación del DNA, mostraban una interacción con la intensidad de la exposición al sol y el melanoma. El riesgo de desarrollar el tumor era mayor en presencia de estas variantes, pero sólo en aquellos sujetos que pertenecían a las categorías de exposición solar más moderada. Los autores piensan que este mecanismo de reparación puede no ser relevante cuando se acumula excesivo daño en el DNA, que produzca directamente la apoptosis de los melanocitos (Han y cols, 2005). La asociación de este haplotipo con este tumor ha sido corroborada por estudios posteriores (Li y cols, 2006), y su presencia parece incrementar también el riesgo de tener un segundo melanoma (Millikan y cols, 2006).

El gen **ASIP**, que, como ya se ha comentado, codifica para la proteína agouti, con afinidad por el receptor MC1R y que funciona como antagonista de α -MSH (Graham y cols, 1997), era otro claro candidato a estudiar como posible gen de susceptibilidad. Landi et al. no encontraron, sin embargo, asociación entre el polimorfismo más habitual de este gen –**ASIP** 8818G>A- y melanoma, excepto en aquellos sujetos con una de las variantes asociadas a pelo rojizo en MC1R en al menos uno de los alelos (Landi y cols, 2005).

Otro gen que se han considerado han sido **EFG** (Epidermal Growth Factor), con resultados poco concluyentes (Howell, 2004), así como genes que regulan enzimas implicados en la detoxificación como **GSTM1** o **GSTT1**, en los que se ha propuesto la existencia de una interacción con MC1R (Kanetsky y cols, 2001), aunque otros trabajos no han confirmado esta hipótesis (Mossner y cols, 2007). También se han estudiado mutaciones o polimorfismos germinales en **B-RAF**, un gen que se encuentra mutado en la gran mayoría de los nevi y de los melanomas (Davies y cols, 2002), y al que se atribuye un papel clave en su evolución;

Meyer et al. encontraron mayor riesgo de desarrollar este tumor sólo en los varones con mutaciones germinales en este gen, mientras que en mujeres no existía asociación (Meyer y cols, 2003). Sin embargo, hasta la fecha, las variantes en este gen no parecen tener gran relevancia como posibles genes de susceptibilidad (Jackson y cols, 2005;Laud y cols, 2003), Finalmente, algunos trabajos han encontrado mayor riesgo de tener melanoma es sujetos con fototipos III y IV que presentaban polimorfismos en el codón 72 de **p53**, aunque curiosamente las variantes de riesgo en uno de los trabajos, llevado a cabo en EEUU (Shen y cols, 2003), son las que menor riesgo tienen en otro estudio de casos y controles en población griega (Stefanaki y cols, 2007)

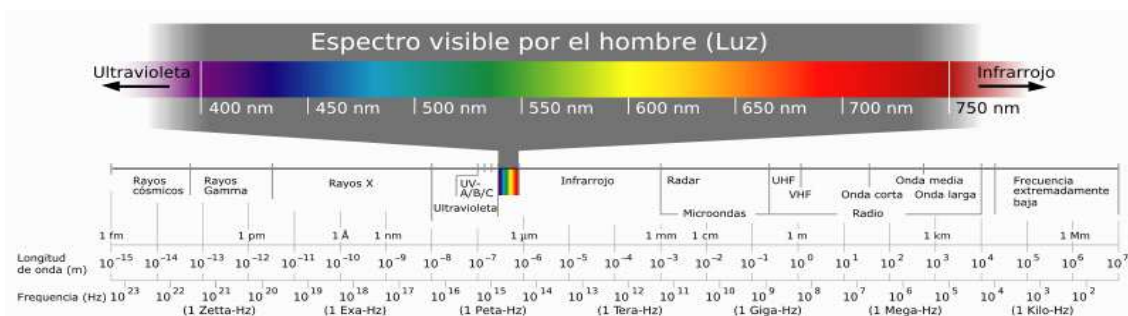
1.3.3 Agentes externos

Aunque ya se ha comentado que el melanoma es más habitual en sujetos con determinadas características fenotípicas, genéticamente determinadas, para que la malignización de los melanocitos se produzca no basta con la predisposición individual. Los agentes externos juegan un papel predominante en la etiología del melanoma, y lo que se entiende por susceptibilidad genética suele reflejar habitualmente menor capacidad de hacer frente adecuadamente a los mismos (por ejemplo, menor habilidad para proteger el DNA frente a estos agentes o menor capacidad de reparación del daño que puedan producir en el material genético). También las variaciones en las tasas específicas por edad y las diferencias en tasas de hombres y mujeres pueden ser simplemente un reflejo de diferencias en la respuesta a las agresiones externas (Meyskens, Jr. y cols, 2004)

a) Agentes físicos

Las radiaciones de diferentes longitudes de onda son los agentes externos más estudiados en relación con el melanoma, aunque la atención se ha centrado básicamente en la radiación ultravioleta.

Figura 1.13: Espectro electromagnético



Fuente. Wikipedia. http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/b6/Electromagnetic_spectrum-es.svg

a.I Radiación ultravioleta

Aunque es considerada radiación no ionizante, los fotones de la radiación ultravioleta tienen suficiente energía como para desestabilizar los enlaces de las moléculas y dañar el DNA. La fuente más común de exposición a este tipo de radiación es la exposición solar, si bien existen fuentes de producción de radiación ultravioleta de origen artificial. La tabla 1.2 muestra los subtipos de rayos ultravioleta existentes según su longitud de onda (Green y Whiteman, 2006):

Tabla 1.2. Radiación ultravioleta

Nombre	Abreviación	Longitud de onda (nm)
Ultravioleta cercano	NUV	400 – 200
Onda larga	UVA	400 – 320
Onda media	UVB	320 – 280
Onda corta	UVC	280 - 200
Ultravioleta lejano	FUV, VUV	200 – 10
Ultravioleta extremo	EUV, XUV	31 – 1

a.I.I **Exposición solar.**

La radiación ultravioleta (UV) solar forma parte del espectro de radiaciones electromagnéticas emitidas por el sol. Es un carcinógeno ambiental ubicuo (IARC, 1997b). Tiene, además, efecto inmunosupresor, que algunos consideran íntimamente ligado con su potencial cancerígeno (Ullrich, 2007).

En un día de verano, la UVB comprende aproximadamente el 5% de la radiación UV solar, y la UVA el 95% restante. El 70% de la radiación UVB es absorbida por el estrato córneo de la epidermis, a diferencia de la radiación UVA que es absorbida entre el 70-80% por células de la dermis y melanocitos de la epidermis basal (Cabrera Morales y López-Nevot, 2006).

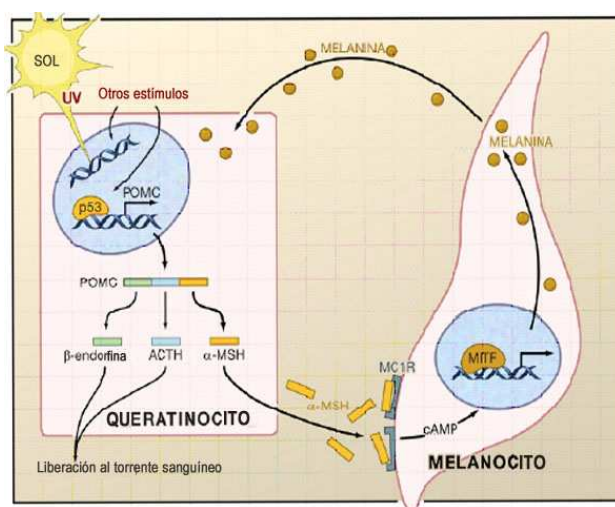
En la actualidad se considera que la contribución de UVC al desarrollo de tumores cutáneos es poco importante, ya que en su mayoría las radiaciones con esta longitud de onda se quedan retenidas en la capa de ozono (Jhappan y cols, 2003), aunque esta circunstancia podría variar dada la presencia de agujeros de tamaño creciente en dicha capa.

- **Exposición cutánea al sol**

Ante una exposición a rayos UV, una de las respuestas defensivas habituales de la piel es el bronceado cutáneo. La melanina puede absorber los fotones de UV y los radicales libres inducidos por ella antes de que interactúen con otros componentes celulares (Jhappan y cols, 2003). El bronceado se produce en tres fases: el oscurecimiento pigmentario inmediato, que ocurre a los pocos minutos de la exposición y persiste horas; el persistente, que ocurre a las horas y persiste varios días, y el bronceado retardado con engrosamiento de la piel (Miyamura y cols, 2006). Los UVA elicitan mayor respuesta tanto inmediata como persistente que los UVB, y se cree que producen oxidación de la melanina o sus precursores (Cui y cols, 2007). La capacidad de broncearse con la exposición solar está en parte determinada por la pigmentación basal del individuo, y es muy variable entre los sujetos, siendo importante en este punto el papel de MC1R, como ya hemos comentado extensamente en apartados previos. La exposición a UV produce un incremento en la síntesis de ACTH y α -MSH, que se traduce en la activación de MC1R (Abdel-Malek y cols, 2000).

Parece que también p53 juega un papel fundamental en este proceso: recientemente se ha descubierto que modula la síntesis de la proopiomelanocortina por parte de los melanocitos, y por tanto la producción de α -MSH a este nivel que, a su vez, induce la síntesis de melanina; en este proceso se libera también una endorfina que puede jugar un papel en la atenuación de la inflamación asociada a la irritación por la exposición solar (Cui y cols, 2007; Oren y Bartek, 2007)

Figura 1.14: Regulación del bronceado cutáneo por p53.



Fuente: Tomado de Oren M, Bartek J. Cell 2003;128:826-8

Las exposiciones solares intensas y agudas producen quemaduras en la piel, con apoptosis de queratinocitos, eritema e inmunosupresión. La feomelanina, más presente en las personas con MC1R no funcionante, aumenta la liberación de histamina, incrementando el eritema y el edema producido por el sol. Las exposiciones solares crónicas producen envejecimiento cutáneo, con elastosis solares debidas a la degradación del colágeno, acumulación de elastina anormal en la dermis y cáncer de piel de diferentes tipos (Kadekaro y cols, 2003b).

La radiación ultravioleta UVB es mil veces más efectiva que la de longitudes de onda en el rango de UVA como productora de quemaduras cutáneas, y es la que suele considerarse como más carcinogénica. Tanto los ácidos nucleicos como las proteínas absorben este rango de frecuencias. Produce dos tipos de daño en el DNA:

- a) Dímeros de pirimidina ciclobutano, formados por timinas o citosinas adyacentes. Son las lesiones más frecuentes y las que peor se reparan.
- b) Fotoproductos de 6-4 pirimidina pirimidona (6-4 PPs) generados a partir de residuos adyacentes de pirimidina.

Ambos tipos de lesiones pueden producir mutaciones en el DNA como C→T o CC→TT. Esta última se considera la marca característica de mutagénesis inducida por UV. Además pueden cambiar C→A y G→T, o producirse roturas de las hebras de DNA. (Jhappan y cols, 2003). Suelen repararse mediante el sistema de reparación por escisión de nucleótidos (NER), que produce la apertura local de la doble hélice en el punto de la lesión, y corta la hebra dañada en uno de los lados de la lesión. Tras la escisión del oligonucleótido que contiene el daño, la mella resultante se rellena mediante la actividad de la DNA polimerasa correspondiente (Cabrera Morales y López-Nevot, 2006). En modelos animales se ha demostrado que exposiciones intensas de UVB son capaces de inducir la formación de melanoma; este efecto es más acusado cuando la irradiación no va acompañada de UVA. Por su parte, los UVA en exposiciones agudas no fueron capaces de inducir el tumor (De Fabo y cols, 2004).

Los UVA constituyen el componente mayoritario de la luz solar. Al tener mayor longitud de onda, atraviesa los cristales, e incluso la ropa veraniega que es, en ocasiones, barrera insuficiente para esta radiación. Penetran más profundamente en la piel, por lo que llegan más a los melanocitos que los UVB, y son mucho más efectivos a la hora de inducir el bronceado. También tienen capacidad de producir mutaciones en el DNA, aunque tradicionalmente se ha considerado que su efecto era indirecto, a través de la generación de especies reactivas del oxígeno (ROS), que pueden a su vez dañar el material genético

(Jhappan y cols, 2003). Sin embargo, ahora se sabe que esta longitud de onda puede también producir dímeros de pirimidina ciclobutano: parecen ser además las lesiones en el DNA más frecuentes tras la exposición a UVA, y los dímeros secundarios a esta radiación tardan más tiempo en repararse (Kappes y cols, 2006; Mouret y cols, 2006; Runger, 2007; Runger y Kappes, 2008).

- ***Sol y melanoma: ¿relaciones poco claras?***

De momento la exposición solar es el único agente externo para el que se admite un papel etiológico para el melanoma (Elwood y Jopson, 1997; IARC, 1997b). Algunos estiman que el sol puede ser el causante de entre un 97 y un 65% de todos los melanomas, con mayor peso en los melanomas que aparecen en raza blanca (Armstrong y Krickler, 1993), aunque su influencia en otras razas también parece muy importante. Como ya se ha comentado, el rol de los rayos ultravioletas en la aparición de la enfermedad está modulado por la pigmentación basal y por la presencia de variantes genéticas que regulan determinadas características cutáneas y/o pigmentarias (tipo de piel, color de ojos y de pelo, número de lunares, pecas...), e incluso por la capacidad de reparación del DNA. Estos factores se asocian con diferencias en la susceptibilidad del sujeto para tener quemaduras solares (Beitner y cols, 1990; Graham y cols, 1985). Sin embargo, se ha debatido mucho la implicación del sol en el origen del melanoma.

En el momento actual se admite de forma generalizada el papel causal del sol en la aparición del tumor, pero todavía quedan cuestiones sin aclarar sobre la forma en que dicho efecto se produce.

- a) Papel de las diferentes longitudes de onda:

No hay una opinión unánime sobre el papel que juega cada una de las longitudes de onda en la génesis del melanoma. Algunos autores remarcan el predominio de los **UVA** en la radiación recibida por el ser humano, y la evidencia existente de que los UVA pueden causar melanoma en algunas especies animales, especialmente en peces (Wang y cols, 2001). A estos datos hay que añadirles las evidencias epidemiológicas existentes sobre la asociación con las lámparas de luz ultravioleta A o el tratamiento con psoraleno y UVA y melanoma. La variación de incidencia asociada con la latitud en este tumor es menor a la que se encuentra con los demás tumores cutáneos, y se asemeja más a las diferencias en la exposición a UVA que a UVB (Moan y cols, 1999). Otros trabajos, en cambio, señalan que sólo los **UVB** están implicados en la aparición del melanoma, por su eficacia mutagénica; en experimentos en ratones De Fabo et al sólo consiguieron inducir la

aparición de melanoma con lámparas que emitían en las longitudes de onda correspondientes a UVB (De Fabo y cols, 2004). Existen además trabajos que postulan que UVA y UVB podrían inducir el melanoma por vías diferentes (Zhang y Rosdahl, 2003).

Otros investigadores, finalmente, centran el debate en las diferentes interpretaciones existentes sobre la **interrelación entre UVA y UVB**. Una de las posiciones de esta controversia apunta hacia un cierto papel preventivo de los UVA. Existen trabajos experimentales en ratones en los que se ha encontrado que la exposición previa a UVA disminuye la susceptibilidad cutánea frente a UVB, potenciando la acción de enzimas con acciones antioxidantes, y reduce la inmunosupresión causada por UVB (Tyrrell y Reeve, 2006) La razón UVA/UVB elevada parece también asociarse a menor daño en el DNA secundario a UVB (Ibuki y cols, 2007). Si este efecto fuese similar en humanos, la incorporación de filtros frente a UVA en los protectores solares podría ser incluso contraproducente.

Otras teorías, en cambio, consideran a los UVA exclusivamente como agentes dañinos y señalan que la generalización del uso de bronceadores que bloquean los UVB pero no los UVA no ha modificado las cifras de incidencia. Estos filtros solares podrían incluso aumentar el riesgo de desarrollar tumores, ya que no bloquean la inmunosupresión que producen los UVA, que puede hacer que el cuerpo no elimine bien las alteraciones que se generen, y sí los UVB, que tienen más capacidad de inducir la apoptosis, y por tanto la desaparición de las células dañadas. Los estudios realizados en sujetos sanos para contrastar diferentes protectores solares sugieren que para prevenir de forma efectiva la inmunosupresión asociada a UV es necesario cubrir ambas bandas, ya que su eficacia como protector está modulada por su capacidad de frenar también los UVA (Akhtar y cols, 2004;Baron y cols, 2003;Moyal y Fourtanier, 2003;Moyal y Fourtanier, 2008;Poon y cols, 2003).

b) Patrón de exposición solar: exposición intermitente vs exposiciones crónicas.

Hay características epidemiológicas muy particulares en este tumor que contrastan con los carcinomas escamocelulares o de células basales. En los demás tumores de piel, las lesiones suelen aparecer en áreas del cuerpo expuestas de forma habitual a la luz, tales como la cara, o el dorso de la mano y el brazo, y son más habituales en personas que trabajan al sol, como marineros y granjeros. Inicialmente también en el melanoma se presumió que las ocupaciones al aire libre, que implicaban una mayor exposición solar laboral debían tener mayor riesgo. Las investigaciones epidemiológicas orientadas a probar esta hipótesis, sin embargo, encontraron que, en general, el riesgo era mucho más

elevado en los trabajadores no manuales, que no están expuestos ocupacionalmente al sol, y especialmente alto en los trabajadores de oficinas (Beral y Robinson, 1981; Vagero, 1986). Además, curiosamente, la mayor parte de los tumores aparecían en zonas del cuerpo que habitualmente están cubiertas por la ropa. En la actualidad este hecho aparentemente paradójico se atribuye al posible efecto de la exposición solar intermitente de estos trabajadores en sus periodos vacacionales, generalmente en viajes al sur de Europa (Armstrong, 1988), y existen autores que consideran que es este patrón de exposición el único que tiene relación con el melanoma (Osterlind y cols, 1988a)

Elwood y Diffey han señalado que a la hora de interpretar los resultados de los trabajos que estudian el efecto del sol es importante tener en cuenta la latitud del país en el que tiene lugar la exposición solar, ya que la intensidad de la radiación es diferente en los dos hemisferios; según sus datos, además, la razón UVA/UVB es también diferente a lo largo del día y varía con las estaciones del año, siendo ésta menor en los meses veraniegos y en las horas con máxima intensidad solar. Si esto es así, la exposición crónica y la recreacional suponen en realidad exposiciones cualitativamente diferentes (Elwood y Diffey, 1993)

Se ha planteado la posibilidad de que la exposición solar intermitente e intensa sea en realidad un indicador indirecto de la frecuencia de quemaduras solares. Estas lesiones podrían considerarse marcadores de exposiciones intensas y agudas, que señalan que ha habido una alta dosis de radiación UV que ha conseguido penetrar hasta la base de la epidermis, independientemente de la pigmentación del sujeto (Weinstock y cols, 1989). Las dosis elevadas de UV, necesarias para que se produzca una quemadura, dañan más a los melanocitos que las dosis bajas, pero como estas células tienen mayor capacidad de reparación y menor tendencia a la apoptosis que los queratinocitos, las células alteradas no llegan a morir y pueden llegar a multiplicarse (Gilchrest y cols, 1999).

Es muy difícil estudiar de forma aislada las quemaduras solares ya que existe una gran interrelación entre estas y los hábitos de exposición solar, capacidad de broncearse y rasgos fenotípicos. Además, la mayor parte de los trabajos existentes que abordan tanto los antecedentes de exposición solar como de quemaduras descansan en información autorreportada, con los posibles sesgos de recuerdo –incluso diferencial– inherentes a esta estrategia de medición de la exposición (Weinstock y cols, 1991). Un reciente metaanálisis encontraba estimadores de riesgo superiores a la unidad en prácticamente todos los trabajos seleccionados, poniendo de manifiesto la relevancia de las quemaduras en relación con este tumor, con un RR combinado de 2,03 (IC 95% 1,73-2,37). Otro de

los datos que señalaban los autores del trabajo es que los estudios llevados a cabo en países con latitudes por encima de los 50° presentaban estimadores superiores a los que se habían realizado más cerca del ecuador, diferencias atribuidas sobre todo a la diferente pigmentación cutánea de los participantes, aunque en todos los casos el exceso de riesgo era significativo y cercano a 2. El RR combinado para los antecedentes de quemaduras en la infancia era algo mayor del encontrado para las quemaduras en edades adultas (RR 1,99 IC 95% 1,45-2,74 vs RR 1,53 IC 95% 1,16-1,86) aunque las diferencias entre ambos grupos no eran significativas (Gandini y cols, 2005b).

Existen también, sin embargo, evidencias que apoyan la **importancia de la exposición habitual** al sol. Entre ellas hay que incluir los resultados de estudios en inmigrantes a países soleados, que indicaban la existencia de un aumento de riesgo con los años de residencia en el país adoptivo (Autier y cols, 1997). También en este sentido pueden interpretarse la asociación descrita entre melanoma y la presencia de lesiones asociadas a exposición solar crónica (Bataille y cols, 1998; Dubin y cols, 1989; Gandini y cols, 2005c; Naldi y cols, 2005). Aunque al estudiar exposición crónica al sol el metaanálisis de Gandini et al. daba un estimador global de riesgo de 0,95 (IC95% 0,87-1,04) (Gandini y cols, 2005b), se encontró una clara heterogeneidad entre los estudios asociada a la latitud de la ciudad en la que se habían llevado a cabo las estimaciones, siendo mucho mayor la asociación entre melanoma y exposición habitual cuanto mayor era la latitud, en la línea que previamente habían apuntado Ellwood y Diffey, que planteaban que en algunas localidades era prácticamente imposible delimitar patrones de exposición intermitente o continuo dada la intensidad solar habitual (Elwood y Diffey, 1993)

c) Efecto del sol: riesgo local o riesgo general de melanoma

Otro de los puntos clave en los que existen evidencias controvertidas tiene que ver con el posible efecto local de la exposición solar en relación con el melanoma.

Las diferencias en la distribución anatómica entre hombres y mujeres se han achacado generalmente a la exposición diferencial al sol entre ambos sexos en ciertas partes del cuerpo debidas a la forma de vestir (Bulliard, 2000; Elwood y Gallagher, 1998). Este argumento en el fondo descansa sobre la hipótesis subyacente de que el efecto del sol es un básicamente local, y que la exposición modifica el riesgo de tener melanoma en la localización anatómica en la que se produce. El mismo supuesto justificaría la presentación del melanoma en zonas con exposición intermitente al sol.

Una forma de testar esta hipótesis ha sido estudiar la relación entre las zonas del cuerpo en las que se han producido quemaduras solares y la región en la que se produce el melanoma, encontrándose cierta relación entre ellas aunque el análisis es complicado dado que existen diferentes umbrales para que exista daño solar en las diferentes partes del cuerpo (Weinstock, 1996). Otra aproximación complementaria ha sido analizar la evolución de los tumores en zonas tradicionalmente cubiertas pero en las que los cambios sociales han permitido mayor contacto con el sol como es el caso del pecho en las mujeres, que experimentó un claro incremento en países como Noruega (Magnus, 1991).

La hipótesis alternativa postula la existencia de un “factor circulante” general, resultante de la exposición a UV, que produciría un aumento de riesgo global de padecer melanoma (Lee y Merrill, 1970). En este sentido apuntan los datos de Stierner et al.: estos autores encontraron que la exposición a UVB incrementaba el número de melanocitos en la piel, con un aumento mucho más marcado en los sujetos con menor número basal de los mismos, pero sobre todo que el incremento de la población de melanocitos se observa tanto en las zonas de la piel expuestas como en las cubiertas (Stierner y cols, 1989).

d) Periodos críticos: relevancia de las exposiciones en la infancia

Algunos autores defienden que las agresiones a los melanocitos en **edades iniciales** de la vida no tienen la misma repercusión que si se producen en edades adultas. Noonan et al. expusieron a ratones transgénicos, con similar susceptibilidad que los humanos a este tumor, a UV durante el periodo neonatal y desarrollaron melanoma en su madurez temprana, tras un corto periodo de latencia. Sin embargo, al irradiar a los ratones cuando ya tenían 6 semanas no se producían los melanomas. Los investigadores explicaban este hecho argumentando que en la piel neonatal las células progenitoras de los melanocitos son mucho más abundantes y proliferativas bajo stress; por tanto, la luz ultravioleta puede estimular la proliferación de las células progenitoras neonatales con DNA dañado y facilitar la melanogénesis. Planteaban también como hipótesis alternativa la posibilidad de que los UV en esos periodos hagan al sistema inmune más tolerante al melanoma (Noonan y cols, 2001). En estudios experimentales con piel humana, Berking también encontró que los melanocitos de los adultos eran menos susceptibles a los efectos de los agentes genotóxicos que los de los niños (Berking y cols, 2002), y que la susceptibilidad de la piel a los promotores tumorales exógenos depende de la edad (Berking y cols, 2004).

Varios autores han revisado la información epidemiológica sobre la posible existencia de periodos vitales especialmente susceptibles a los efectos cancerígenos del sol en humanos (Oliveria y cols, 2006;Whiteman y cols, 2001). Los datos existentes sobre el efecto de las exposiciones solares y las quemaduras en la infancia avalan la relevancia de las exposiciones en edades tempranas. Entre estos trabajos son especialmente interesantes los resultados de los estudios centrados en inmigrantes que han comparando la incidencia del melanoma en sujetos que se trasladan de un país a otro en la infancia o en edades más avanzadas mostrando que, a) en general, los inmigrantes nativos de zonas poco soleadas, como el norte de Europa, que se trasladaban a áreas con elevada insolación, tenían tasas de incidencia de melanoma inferiores a las de los nacidos en áreas con mucho sol y b) que el incremento de riesgo derivado de trasladarse a zonas cercanas al ecuador decrecía con la edad a la que se trasladaba el sujeto.

a.I.II Exposición a fuentes artificiales de UV

Los mecanismos biológicos que conducen desde la exposición a UV hasta el melanoma probablemente no son específicos de la radiación solar, y se ha propuesto un efecto similar asociado al uso de algunas fuentes artificiales de rayos ultravioletas. Las personas pueden tener exposiciones relativamente intensas a fuentes artificiales de UV por tres motivos básicos: exposición ocupacional, terapéutica o cosmética (Green y Whiteman, 2006).

La exposición a las lámparas de rayos UV o solarium para el bronceado cutáneo es, entre ellas, la más estudiada, ya que el uso de este tipo de dispositivos se ha popularizado mucho en los países nórdicos en los últimos tiempos (Autier, 2004). En la piel de personas sanas expuestas a lámparas de UVA con fines estéticos se han encontrado daños en el DNA, mutaciones en p53 inducidas por daño oxidativo y otras alteraciones de p53 similares a las que se producen con la exposición al sol (Littorin y cols, 1993;Warnryd y cols, 1989). Estos aparatos se han asociado a un exceso de riesgo de melanoma, tras ajustar por sexo, edad, color de pelo y exposición solar en tiempo libre (Autier y cols, 1994;Swerdlow y cols, 1988;Westerdahl y cols, 2000). Un metaanálisis reciente promovido por la IARC ha permitido estimar que el riesgo relativo asociado a haber usado alguna vez solariums con lámparas UV era de 1,15 (IC95% 1,00-1,31), aunque no se han encontrado evidencias consistentes de relación dosis-respuesta. El riesgo era mayor si la primera exposición había ocurrido antes de los 35 años (RR 1,75 IC95% 1,35-2,26), lo que apoyaría la existencia de que es necesario un cierto periodo de latencia para la aparición de las lesiones o bien la hipótesis de que la vulnerabilidad es mayor a edades más tempranas. Estos resultados han hecho que la IARC

considere que existe evidencia convincente para apoyar la relación causal entre las lámparas de bronceado y melanoma (IARC, 2007).

La utilización de fuentes artificiales de radiación UV, sin embargo, no se limita a los usos cosméticos. Algunas terapias dermatológicas se basan en la aplicación de UV, bien de forma aislada o en combinación con medicamentos fotosensibles como los psoralenos (PUVA), para el tratamiento de determinadas enfermedades cutáneas. Algunas de estas técnicas se asocian a mayor riesgo de cáncer cutáneo de células escamosas pero los estudios disponibles arrojan resultados contradictorios en relación con su implicación en el melanoma (Lindelof y cols, 1999; Stern, 2001).

Existen además múltiples emisores de radiación ultravioleta con finalidades muy variadas. Entre las ocupaciones con exposición a esta radiación podríamos citar a los dentistas, que utilizan fuentes de luz ultravioleta para diagnóstico y para activar las resinas compuestas, a los impresores y litógrafos que precisan de este agente para el endurecimiento y polimerización de tintas sensibles a UV, fotógrafos, soldadores, espectroscopistas, personal de laboratorio que usa UV por sus propiedades germicidas, etc... (Diffey, 1990; McKinlay, 1977). También emiten UVA los dispositivos que se emplean para comprobar firmas (por ejemplo en las cartillas bancarias), las trampas para moscas que se utilizan en muchos comercios de alimentación, las lámparas para inducir fluorescencia en presencia de fluidos orgánicos para estudios forenses o las luces negras que se usan a veces en las discotecas.

Aunque durante un tiempo se barajó la hipótesis de que el exceso de riesgo de melanoma encontrado en trabajos de interior pudiese tener relación con la radiación UV procedente de los fluorescentes (Beral y cols, 1982), la evidencia existente en la actualidad no sustenta esta teoría (NRPB, 1995)

a.II Campos electromagnéticos de muy baja frecuencia y radiofrecuencia

Con el nombre genérico de campos electromagnéticos (CEM) se suele hacer referencia a la gama de radiaciones electromagnéticas no ionizantes que cubre desde los campos de muy baja frecuencia (< 300 Hz), los campos de frecuencia intermedia (300 Hz-10 MHz) y los de radiofrecuencia (10 MHz-300 GHz) (Repacholi, 2008). Los campos de muy baja frecuencia son los generados por las líneas de alta tensión, la corriente eléctrica que circula por la red y los aparatos eléctricos, por lo que la exposición a este tipo de CEM es casi universal y aumenta con el desarrollo socioeconómico de un país o una determinada zona. Desde el punto de salud pública es importante aclarar los posibles efectos de estos campos. Aunque

los riesgos relativos encontrados no sean muy grandes, la repercusión de los efectos sobre la salud es muy importante, dada la ubicuidad de la exposición.

El comité de expertos convocado por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) y el comité de expertos del Instituto Nacional de Ciencias Medioambientales en EEUU (NIEHS) han incluido a los CEM de muy baja frecuencia en la categoría 2B (posibles cancerígenos) de la clasificación de sustancias carcinogénicas (IARC, 2001). La inclusión en dicha categoría, que implica que existe evidencia epidemiológica limitada e insuficiente evidencia a partir de los estudios experimentales, se basa exclusivamente en la información existente sobre su relación con las leucemias infantiles.

Existen sin embargo artículos que relacionan a los CEM con otras neoplasias (encéfalo, mama, linfomas...). El melanoma es uno de los tumores que se ha asociado en algunas investigaciones a la exposición a campos electromagnéticos, aunque en estos momentos la evidencia disponible es poco concluyente (Hardell y cols, 1995). Verkasalo encontró un incremento del riesgo de melanoma asociado a residir en las cercanías de líneas de alta tensión en Finlandia (Verkasalo y cols, 1996). También en Noruega el análisis de la exposición residencial a CEM, medido por cercanía a líneas de alta tensión, mostraba en las dos categorías con exposiciones más elevadas ORs de 2,01 (IC 95% 1,09-3,69) y 2,68 (IC 95% 1,43-5,04) en mujeres, y un OR de 1,70 (IC 95% 0,96-3,01) y 1,37 (IC 95% 0,77-2,44) para los varones respectivamente. La exposición ocupacional no mostró asociación con este tumor, ni añadía nada al efecto de la residencial (Tynes y cols, 2003). Otra de las posibles evidencias epidemiológicas que podrían relacionar este tumor con los CEM es el riesgo elevado de melanoma encontrado con cierta frecuencia en los electricistas (Fritschi y Siemiatycki, 1996; Olin y cols, 1985; Robinson y cols, 1999; Tynes y cols, 1994), aunque esta asociación no ha sido confirmada en otros estudios (Armstrong y cols, 1994; Fear y cols, 1996; Johansen y Olsen, 1998), e incluso en el caso de que esta relación existiese, se han propuesto explicaciones alternativas como la exposición a PCBs (Loomis y cols, 1997) o incluso al sol. La evaluación ocupacional a CEM mediante el uso de matrices de ocupación-exposición ha dado también resultados contradictorios. En Suecia se encontraron riesgos elevados de padecer esta patología en ocupaciones expuestas a CEM (Floderus y cols, 1999); en Noruega, en un trabajo centrado en electricistas, también existían riesgos elevados en los trabajadores más expuestos (Tynes y cols, 1994). Por el contrario, los estudios llevados a cabo en Canadá y Francia en este colectivo no encontraron asociaciones significativas con CEM (Armstrong y cols, 1994; Guenel y cols, 1996; Theriault y cols, 1994).

Con respecto a la radiofrecuencia, que abarca longitudes de onda entre 100 kHz y 300 GHz en el espectro electromagnético, algún estudio esporádico ha descrito asociación con melanoma cutáneo (Szmigielski, 1996), pero en general parecen relacionarse más con melanoma ocular (Elwood, 1999).

En este contexto, parece evidente que se precisa más información para confirmar o descartar el posible efecto de los campos electromagnéticos.

a.III Radiación ionizante

El melanoma cutáneo no es uno de los tumores tradicionalmente relacionados con este tipo de radiación y los datos existentes no parecen globalmente apoyar una asociación de las radiaciones ionizantes con el melanoma, aunque algunos de los grandes estudios sobre efectos de las radiaciones ionizantes no han estudiado este tumor o se han llevado a cabo en poblaciones menos susceptibles al mismo, como la japonesa (ATSDR y California Department of Health Services, 2003). Sin embargo existen algunos estudios, básicamente ocupacionales, que han encontrado excesos de riesgo que podrían tener relación con la radiación.

En 1981 se publicó un polémico estudio de casos y controles que encontraba un exceso de casos de melanoma en el estadounidense Lawrence Livermore National Laboratory de investigación en física, en el que se manejaban isótopos radioactivos, aunque en los informes iniciales no parecía haber asociación con exposición a radiaciones ionizantes (Austin y cols, 1981). Tres años después los autores repitieron el estudio, encontrando en esta ocasión un exceso de riesgo asociado a la cercanía del puesto de trabajo a fuentes de radiaciones ionizantes (Reynolds y Austin, 1985). Sus datos fueron posteriormente reanalizados usando un índice de exposición ocupacional a radiación ionizante elaborado a partir de las lecturas dosimétricas individuales, encontrando de nuevo exceso para las dosis elevadas (OR=10,8; CI 95%:1,4-85,1) aunque también encontraron riesgos elevados asociados a la exposición a sustancias químicas (Schwartzbaum y cols, 1994). Algunos años después se llevaron a cabo dos nuevos estudios de casos y controles, que obtuvieron resultados contrapuestos: mientras que en uno de los trabajos encontraron de nuevo mayor riesgo en los expuestos a químicos volátiles y, otra vez, en los trabajadores con exposición a fuentes radioactivas que, al ajustar por los factores constitucionales, no llegaba a ser significativo (Austin y Reynolds, 1997), en el otro atribuían los casos a hábitos de exposición solar y número de lunares, en vez de a motivos ocupacionales (Moore y cols, 1997). Se han llevado a cabo múltiples investigaciones en el entorno de esta instalación, en la que se han manejado materiales radiactivos como

plutonio o tritio, encontrándose excesos de riesgo también entre los residentes en esta zona en ambos sexos (ATSDR y California Department of Health Services, 2003)

Otros datos que apoyarían la relación del melanoma con la radiación ionizante son el incremento de la incidencia de melanoma encontrado para ambos sexos combinados al enlazar los registros dosimétricos y el registro nacional de cáncer de Canadá (Sont y cols, 2001), y el estudio llevado a cabo por Freedman en una gran muestra de técnicos de radiología estadounidenses, mayoritariamente femenina, con RR cercanos a 2 que, aunque no alcanzaban la significación estadística, sí parecían reflejar mayor riesgo en las personas que habían estado empleadas antes de 1950, cuando las medidas de protección eran menos frecuentes, o no solían protegerse adecuadamente (Freedman y cols, 2003b). Carpenter et al. también encontraron exceso de riesgo de morir por melanoma en el seguimiento de los 75.000 empleados en instalaciones nucleares del Reino Unido (Carpenter y cols, 1994).

Algunos autores atribuyen los elevados riesgos de melanoma encontrados en las azafatas o los pilotos a su posible exposición a la radiación cósmica (Gundestrup y Storm, 1999), aunque también se especula con la posibilidad de que estos trabajos les permitan tener mayor exposición solar extralaboral por viajar a destinos playeros (Ballard y cols, 2000). Otras ocupaciones con cierta exposición a radiación ionizante, como son los dentistas, presentan también alto riesgo de desarrollar melanoma (Pion y cols, 1995).

Parece existir un mayor riesgo de melanoma como neoplasia secundaria tras haber recibido radioterapia por otro tumor, aunque el exceso podría deberse a otros tratamientos o incluso a defectos inmunológicos de los enfermos (Shore, 2001). Finalmente, varios trabajos han encontrado correlaciones positivas entre los niveles de radón y melanoma (Etherington y cols, 1996; Henshaw y cols, 1990). También un estudio italiano de casos y controles encontró excesos de riesgo asociados a la exposición a radón (Axelson, 1995; Forastiere y cols, 1992).

b) Agentes químicos

Algunos estudios han planteado la posibilidad de que la exposición –ambiental u ocupacional– a agentes químicos específicos pueda tener relación con la aparición del melanoma, pero hasta la fecha la evidencia no es concluyente.

No existe mucha bibliografía asociando al melanoma con sustancias químicas específicas. Los trabajos que abordan este tema suelen ser estudios ecológicos o estudios observacionales de carácter ocupacional. La información sobre químicos y melanoma está muy imbricada con la relación entre melanoma y ocupaciones o industrias, que se aborda en un apartado específico de la discusión; no obstante, no es posible hablar de melanoma y

agentes químicos sin mencionar algunos de estos trabajos, muchos de los cuales se encuentran resumidos en el Anexo I.

Se han descrito riesgos elevados en ocupaciones con exposición a múltiples químicos (Austin y Reynolds, 1997; Teta y cols, 1990). Descendiendo a compuestos concretos, quizás unos de los más citados en la literatura son los bifenilos policlorados o **PCBs** (Loomis y cols, 1997; Sinks y cols, 1992; Tynes y cols, 1994) que han sido propuestos como posibles causantes del frecuente incremento de riesgo encontrado en electricistas o trabajadores de telecomunicaciones (DeGuire y cols, 1992), o en empleados de mantenimiento con exposición conocida a estos compuestos, (Langseth y Andersen, 2000) aunque no todos los estudios apoyan esta posible asociación (Prince y cols, 2006). A favor de esta hipótesis está el hecho de que uno de los síntomas más frecuentes en las personas que sufrieron una intoxicación en 1968 por ingesta de arroz contaminado con PCBs en Japón fue la hiperpigmentación cutánea y de uñas (Kuratsune y cols, 1972); sin embargo, hay que señalar que no se han encontrado incrementos de mortalidad por melanoma tras más de 30 años de seguimiento de los enfermos, si bien hay que tener en cuenta que la incidencia de melanoma es muy baja en Japón (Kuratsune y cols, 1987).

Algunos trabajos han descrito riesgos elevados de melanoma en trabajadores noruegos (Langard y cols, 2000) y suecos (Lundberg y cols, 1993) en contacto con cloruro de vinilo o policloruro de vinilo (Ward y cols, 2001), aunque parece que este exceso de riesgo se ha descrito casi exclusivamente en trabajadores nórdicos, no encontrándose asociación en otros estudios (Boffetta y cols, 2003).

La otra sustancia química para la que existe más información es el **arsénico**. Éste es un reconocido carcinógeno cutáneo, asociado con cáncer de piel no melanoma. Sin embargo, existen algunos trabajos que también lo relacionan con el melanoma. En Inglaterra se ha descrito una correlación significativa entre la concentración de arsénico en suelo y la distribución espacial de la incidencia de melanoma (Philipp y cols, 1983). Otro estudio ecológico en Melbourne, Australia, también encontró una asociación entre la concentración de arsénico en agua y/o suelo y la incidencia de melanoma tanto en hombres como en mujeres (Hinwood y cols, 1999), mientras que en una cohorte de residentes en Utah, EEUU, se encontró mayor mortalidad en las mujeres en las que había mayor exposición acumulada a arsénico, estimada a partir de los niveles en el agua de bebida de su lugar de residencia y tiempo de permanencia en la misma (Lewis y cols, 1999)

También Kennedy et al., en un estudio de casos y controles en Holanda encontraron un incremento de riesgo significativo en las personas que afirmaban haber estado expuestas a

arsénico (Kennedy y cols, 2005). Sin embargo, esta relación arsénico-melanoma no se ha encontrado en otros trabajos realizados en zonas con concentraciones muy altas de este metaloide (Guo y cols, 2001). Quizás el estudio que más apoya la relación arsénico-melanoma es un trabajo llevado a cabo en Iowa, en el que el riesgo de padecer este tumor se duplicaba en personas con concentraciones altas de arsénico en uñas del pie (Beane Freeman y cols, 2004). El riesgo era hasta siete veces mayor en aquellos con antecedentes de cáncer cutáneo, lo que apoyaría la teórica relación del arsénico con el melanoma. Los autores hipotetizaban que los resultados negativos de estudios como el de Guo et al. podían deberse a que estos trabajos se llevaron a cabo en Asia, con población no caucásica, existiendo la posibilidad de que algunos factores genéticos y fenotípicos como el color de la piel modulen la relación As-melanoma.

Además del arsénico en agua, también se ha sugerido una posible asociación entre melanoma y la exposición ocupacional a **pesticidas** (Barthel, 1985; Pion y cols, 1995; Settini y cols, 1999). Algunos estudios ecológicos también apoyan esta asociación: Wesseling et al encontraron un exceso de melanoma en las zonas cafeteras en las que había habido uso intensivo de paraquat y arsenato de plomo (Pion y cols, 1995; Wesseling y cols, 1999). También se detectó un exceso de incidencia y mortalidad por melanoma en los alrededores una importante fábrica de pesticidas británica (Wilkinson y cols, 1997)

Los derivados del **petróleo, y los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH)** policíclicos (Siemiatycki y cols, 1981) también podrían ser candidatos en la búsqueda de agentes químicos relacionados con el melanoma. Se sabe que, en conjunción con la radiación UV, algunos PAH como el 7,12-dimetilbenzoantraceno, son capaces de inducir melanomas en modelos experimentales de ratones (Rockley y cols, 1994). Es frecuente también encontrar en la literatura excesos de riesgo en los trabajadores de industrias petroquímicas y similares (Alderson y Rushton, 1982; Blot y cols, 1977; Christie y cols, 1991; Magnani y cols, 1987; Reeve y cols, 1982; Rushton, 1993; Rushton y Alderson, 1980; Rushton y Alderson, 1981; Savitz y Moure, 1984; Schnatter y cols, 1992), lo que sugiere una cierta relación con el petróleo y los productos derivados del mismo, aunque también hay estudios en los que dicha asociación no se ha detectado (Järholm y cols, 1997; Marsh y cols, 1991).

Algunas publicaciones asocian el melanoma con **otros agentes**; por ejemplo, Puntoni et al. encontraron riesgos de melanoma elevados en los trabajadores expuestos a negro de carbón (Puntoni y cols, 2004)., un material producido por la combustión incompleta de los productos derivados del petróleo que se utiliza como pigmento y base de refuerzo en neumáticos para automóviles y productos de goma. Wennborg et al. encontraron mayor incidencia de

melanoma específicamente en empleadas en laboratorios de investigación biomédica expuestas a solventes, aunque estas mujeres mostraban también riesgos altos, aunque no significativos asociados a la exposición a formaldehído o a isótopos radiactivos (Wennborg y cols, 2001). Otros trabajos también han encontrado excesos en expuestos a algunos solventes orgánicos como el tricloroetileno (Fritschi y Siemiatycki, 1996), usado como desengrasante en plantas de fabricación de condensadores eléctricos (Prince y cols, 2006), o riesgos elevados en plantas de productos relacionados con el asbesto (Hilt y cols, 1983). Este último resultado es concordante con el mayor riesgo de melanoma en mujeres residentes en condados con minas de asbesto estadounidenses (Graham y cols, 1977).

En resumen, la mayoría de estas asociaciones son poco consistentes y de momento no han pasado del plano especulativo. Parece clara, por tanto, la necesidad de profundizar en el estudio de la relación entre melanoma y los agentes químicos.

c) Inmunidad frente a agentes infecciosos. Otras hipótesis

La función inmune juega un papel muy importante en la defensa del organismo frente a los tumores, y en concreto frente al melanoma. Dado que las exposiciones a agentes infecciosos –infecciones o vacunas- son potentes estímulos para el sistema inmune, se ha planteado la posibilidad de que pudiese existir una relación entre los antecedentes de infecciones y el desarrollo de este tumor.

Existen diversos autores, la mayoría pertenecientes al grupo de melanoma de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), que han puesto a prueba esta hipótesis, encontrando un cierto efecto protector asociado a haber recibido determinadas vacunas en la infancia, o a haber padecido infecciones febriles.

Para comprobar si las infecciones pasadas podían tener relación con el riesgo de desarrollar melanoma, se llevó a cabo un estudio de casos y controles hospitalario en el que se encontró un efecto protector significativo asociado a haber padecido ciertas enfermedades crónicas (OR: 0,32), abscesos, forúnculos o heridas infectadas (OR: 0,21), o bien haber tenido en los cinco años previos infecciones por herpes (OR: 0,45), gripe o catarros (OR: 0,32); además, parecía existir una relación dosis-respuesta con la frecuencia de infecciones en el periodo adulto (Kolmel y cols, 1992).

Otro estudio llevado a cabo por el mismo grupo encontró un OR por debajo de la unidad para los antecedentes de haber tenido enfermedades con temperatura corporal por encima de 38.5, siendo especialmente significativas las asociaciones con tuberculosis pulmonar (OR: 0,16; IC 95% 0,01-0,98), infección por *Staphylococcus aureus* (OR: 0,54; IC 95% 0,31-0,94),

sepsis (OR: 0,23; CI 95% 0,06-0,70), gripe y enfermedades asociadas (OR: 0,65; CI 95% 0,48-0,86) y neumonía (OR: 0,45; IC 95% 0,27-0,73). Además, los resultados parecían sugerir una cierta relación dosis respuesta con el número de infecciones febriles (Kolmel y cols, 1999).

Con respecto a las vacunas, Phalberg et al. encontraron un efecto protector significativo frente al melanoma asociado a los antecedentes de vacunación previa con BCG (OR: 0,43; IC 95% 0,20-0,93) o frente a la viruela (OR:0,58; IC 95% 0,35-0,96), así como la vacunación con ambas (OR:0,44; IC 95% 0,26-0,72). Este efecto era más acusado en personas jóvenes (Pfahlberg y cols, 2002). También se encontró un efecto protector en personas que habían recibido dosis repetidas de vacunas antigripales (3-5 en los últimos 5 años), tras ajustar por factores fenotípicos, exposición al sol en destinos tropicales e infecciones previas (OR: 0,43; IC 95%: 0,19-1,00) (Mastrangelo y cols, 2000).

Una pregunta adicional que se planteó fue si el efecto de las vacunas y de las infecciones tenían carácter aditivo o bien eran dos manifestaciones del mismo fenómeno biológico. Para intentar aclarar esta duda, la EORTC diseñó un nuevo estudio de casos y controles multicéntrico que confirmó un efecto protector tanto de los antecedentes de BCG o de vacuna contra la viruela en la infancia, como de las infecciones repetidas. Los OR en los vacunados, en los que habían tenido infecciones y en los que relataban ambos eventos eran bastante similares, oscilando entre 0,37 y 0,29. Parece, por tanto, que el mecanismo por el que actúan unas y otras es el mismo (Krone y cols, 2003)

Este grupo ha propuesto, como hipótesis explicativa, que la mayor capacidad defensiva frente al desarrollo de esta enfermedad de los sujetos vacunados frente a la viruela o con BCG, o que han padecido determinadas enfermedades, podría deberse a que los contactos del organismo con estos agentes hayan estimulado las defensas frente a un “marcador celular de riesgo de melanoma” con el que presentasen reacción cruzada, postulando como candidato al antígeno HERV-K-MEL, que se expresa en nevi y en células de melanoma, pero no en melanocitos normales cultivados in vitro. Consideran que la reducción del riesgo de melanoma en estos casos está asociada a agentes con determinantes antigénicos con secuencias homólogas con este antígeno, producto de un pseudo-gen muy relacionado con los genes que codifican para las proteínas de la cápside del retrovirus endógeno humano HERV-K, que podría ser un buen candidato como marcador inicial de la transformación de los melanocitos (Krone y cols, 2005; Schiavetti y cols, 2002).

d) Otros factores. Tabaco y Dieta

Aunque se ha estudiado la posible asociación del melanoma con otros factores relacionados

con el estilo de vida como el hábito tabáquico –para el que curiosamente en algunos grandes estudios se han encontrado RR significativamente inferiores a la unidad (Green y cols, 1999; Odenbro y cols, 2007)-, uso de medicamentos o consumo de alcohol (Blair y cols, 1999; Millen y cols, 2004; Stryker y cols, 1990; Westerdahl y cols, 1996), dieta, consumo de café o té (Naldi y cols, 2004), de momento los resultados no son consistentes para ninguna de ellos (Green y Trichopoulos, 2002; Veierod y cols, 1997).

En general, parece observarse un cierto incremento de riesgo asociado al consumo de alcohol. La mayoría de los trabajos publicados presentan estimadores de riesgo positivos, aunque se desconoce el mecanismo implicado. De forma especulativa, se ha propuesto que podría estimular la secreción de α -MSH de la pituitaria anterior (Williams, 1976).

Un estudio de casos incidentes y controles estadounidense encontró un claro exceso de riesgo contrastando el quintil con consumo alcohólico más elevado versus el quintil con menor ingesta, con un OR ajustado por posibles variables confusoras de 1,65 (IC 95% 1,09-2,49) (Millen y cols, 2004). Striken y cols. obtuvieron resultados similares en un estudio casos-control de casos incidentes, usando un cuestionario de frecuencia alimentaria semicuantitativo, con un OR de 1,8 (IC 95% 1,0-3,3) al comparar a los sujetos que consumían más de 10 g/día con los abstemios. En otro trabajo, llevado a cabo en Australia y limitado a mujeres, Bain et al. encontraron que las que bebían 20 g o más diariamente tenían un OR de 2,5 (IC 95% 0,87-7,4) frente a no bebedoras (Bain y cols, 1993). Estos datos son muy similares a los que se hallaron en una cohorte de técnicos de rayos estadounidenses, formada por casi 70.000 sujetos de raza blanca, en la que casi el 80% de sus miembros eran mujeres, donde se encontró un exceso de riesgo no significativo asociado al consumo de alcohol (RR: 2,1; IC 95% : 0,9-4,8, para > 14 bebidas/semana frente a abstemios) (Freedman y cols, 2003a). Otro estudio reciente en población caucásica en Hawai encontró un incremento de riesgo asociado al consumo acumulado en la vida de etanol, sólo significativo en hombres (tercil superior vs tercil inferior OR 2,3; IC 95% 1,2-4,4), en los que parecía existir además relación dosis-respuesta, con test de tendencia significativo. Este exceso de riesgo era sobre todo debido al consumo de licores de alta gradación. En mujeres, el OR obtenido al comparar los sujetos en el tercil superior vs tercil inferior era de 1,7 (IC 95% 0,7-3,8) (Le Marchand y cols, 2006). Otros autores, sin embargo, no han encontrado asociación con el consumo de alcohol (Osterlind y cols, 1988b). Tampoco en una cohorte de casi 60.000 noruegos de ambos sexos estudiados por Veierod y cols se encontró relación con entre melanoma y alcohol (Veierod y cols, 1997).

Dado que la exposición a UV produce radicales libres que pueden causar daño oxidativo al

DNA, algunos autores se han planteado la hipótesis de que la ingesta de antioxidantes tales como los carotenos o las vitaminas E y C podrían tener un papel protector frente al melanoma; sin embargo, los resultados son poco concluyentes. Otras vitaminas, como las vitaminas A y D, para las que se han encontrado receptores en líneas celulares de melanoma (Evans y cols, 1996; Rosdahl y cols, 1997), parecen experimentalmente prevenir la proliferación de las células malignas o potenciar su diferenciación y apoptosis.

Los resultados epidemiológicos relativos a estos nutrientes son bastante poco concluyentes. Un caso-control estadounidense encontró un efecto protector asociado al consumo de nutrientes tales como la vitamina D, carotenos, criptoxantina, luteína o licopeno, tras ajustar por factores constitucionales o de exposición solar (Millen y cols, 2004). Un estudio amplio prospectivo en dos cohortes de enfermeras norteamericanas no obtuvo asociaciones significativas de este tumor con vitamina E, retinol o carotenoides; el resultado más llamativo de este trabajo era además un sorprendente incremento de riesgo asociado a la ingesta de vitamina C de origen natural, que no se encontraba con los suplementos de este nutriente, por lo que los autores lo achacan a la posible presencia en los alimentos ricos en vitamina C de alguna otra sustancia fotosensible que pueda producir este efecto (Feskanich y cols, 2003). En Italia, otro estudio de casos incidentes y controles encontraba efectos preventivos asociados al consumo de β -carotenos (OR: 0,71; IC 95% 0,50-1,02), a la ingesta de retinol (OR: 0,57; IC 95% 0,39-0,83), y a la ingesta total de vitamina A (OR: 0,51; IC 95% 0,35-0,74) (Naldi y cols, 2004). Finalmente, otros autores han encontrado asociaciones con estos nutrientes que no llegaban a alcanzar la significación estadística (Stryker y cols, 1990).

También se ha propuesto como posible factor de riesgo para melanoma el mantener una dieta con elevado contenido graso; sin embargo, los resultados en todo caso sugieren una cierta reducción del riesgo asociado a un alto consumo de grasas (Bain y cols, 1993; Granger y cols, 2006)

1.4 Estudios en el entorno ocupacional

El entorno laboral es una fuente muy rica para el estudio de agentes perniciosos en humanos. La existencia de registros laborales de alta calidad, bien sea con fines de gestión –bases de datos de personal para nóminas,...- bien sea derivados de la aplicación de normativas de prevención de riesgos laborales –vigilancia ambiental o personal de exposición a agentes dañinos- hacen que el ámbito ocupacional tenga un potencial importante en la identificación de los posibles efectos dañinos asociados a exposiciones a agentes externos.

1.4.1 Ocupaciones con exceso de riesgo de melanoma cutáneo

La relación entre ocupación y melanoma ha sido una de las fuentes de hipótesis importantes para la investigación etiológica del melanoma (Elwood y Jopson, 1997; Nelemans y cols, 1993a; Walter y cols, 1999). La baja frecuencia del tumor en trabajadores al aire libre en comparación con la incidencia de melanoma en las profesiones que se ejercen en interiores ha sido uno de los puntos clave que permitieron postular la importancia de las exposiciones solares intermitentes en la génesis de este tumor.

La mayor parte de los estudios ocupacionales sobre melanoma aprovechan la gran calidad de las bases de datos de los países nórdicos y su posibilidad de enlace entre diferentes registros. Otros países en los que existen bastantes trabajos sobre este tema son EEUU, Canadá, y Gran Bretaña.

La información más global sobre riesgo de cáncer ocupacional en humanos suele proceder de estudios generales, que evalúan uno o varios tipos de cáncer con cada una de las profesiones registradas en el censo o en fuentes similares. Entre estos estudios hay que destacar el análisis por ocupación de los datos por país y combinados de los registros nacionales de cáncer de Dinamarca, Finlandia, Noruega y Suecia que se publicó en 1999 (Andersen y cols, 1999), o el ya mencionado análisis de los datos de los registros suizos, que incluye ajuste por nivel socioeconómico y es de los pocos trabajos que proporcionan estimaciones de riesgo por localización anatómica del melanoma (Bouchardy y cols, 2002).

Otro tipo frecuente de estudio es el que se centra en un sector laboral o en una industria (i.e. sector petroquímico o eléctrico), o bien en una ocupación concreta (i.e. pilotos aéreos) y evalúa la incidencia o mortalidad por múltiples tipos de cáncer en estos trabajadores. Además hay estudios más dirigidos, que intentan testar posibles asociaciones encontradas en trabajos genéricos previos (i.e. melanoma en litógrafos). Finalmente, hay que señalar que en el caso concreto del melanoma, en muchos estudios de carácter general se recoge información sobre exposición ocupacional al sol. Dado que ya se ha tratado la relación entre la radiación solar y este tumor, estos trabajos no se abordarán en este apartado. Tampoco se comentarán los estudios que evalúan exposiciones concretas en lugar de ocupaciones.

Algunos de los principales estudios específicos en los que se han encontrado asociaciones entre melanoma y ocupaciones o industrias determinadas se resumen en la tabla recogida en el anexo I. La relación de trabajos incluidos en la misma no es exhaustiva, ya que posiblemente no recoja muchos de los estudios con resultados negativos, más difíciles de localizar mediante las estrategias de búsqueda habituales. En primer lugar la tabla recoge los

resultados básicos de trabajos generales y luego presenta estudios más específicos ordenados por ocupación o sector implicado.

Como ya se ha comentado, el riesgo de desarrollar melanoma presenta una cierta gradación social: es un tumor más frecuente en clases sociales elevadas (Lee y Strickland, 1980; Pion y cols, 1995; Vagero, 1986), lo que se achaca a hábitos de exposición solar extralaborales. Se han encontrado riesgos elevados en múltiples trabajos, generalmente asociadas a un alto nivel de estudios como ejecutivos, jueces, religiosos, periodistas o ingenieros (Gallagher y cols, 1986), y en personal administrativo (Vagero y cols, 1990) y oficinistas (Andersen y cols, 1999; Bouchardy y cols, 2002; Pion y cols, 1995; Vagero, 1986). No obstante, hay algunas ocupaciones específicas en las se ha encontrado con mayor frecuencia una asociación con este tumor cutáneo, en ocasiones incluso tras controlar por clase social, y que merecen un comentario específico.

Tripulaciones aéreas e industria aeroespacial

Entre los grupos ocupacionales en los que se han descrito excesos de riesgo de melanoma hay que señalar a las tripulaciones aéreas por la gran consistencia de los datos disponibles. Se han encontrado riesgos elevados en casi todos los estudios que recogen este tipo de ocupaciones, tanto en azafatas/os (Ballard y cols, 2000; Buja y cols, 2005; Buja y cols, 2006; Costa y cols, 1989; Haldorsen y cols, 2001; Pukkala y cols, 1995; Rafnsson y cols, 2001; Reynolds y cols, 2002) como en pilotos, habitualmente varones (Ballard y cols, 2000; Buja y cols, 2005; Haldorsen y cols, 2000; Irvine y Davies, 1999; Nicholas y cols, 2001; Pukkala y cols, 2003; Rafnsson y cols, 2000). En un análisis conjunto de los pilotos de cuatro países nórdicos, se encontró un claro exceso de riesgo en varones (SIR: 2,29; IC 95% 1,73-2,98), sin que existiesen diferencias significativas en el riesgo por localización anatómica, y con un incremento de riesgo asociado al tiempo de empleo (Pukkala y cols, 2003). También en Nueva Zelanda se han descrito riesgos altos en oficiales de tripulaciones aéreas o marinas (Cooke y cols, 1984).

El riesgo elevado en estos colectivos laborales, encontrado en países nórdicos (Ballard y cols, 2000; Gundestrup y Storm, 1999; Haldorsen y cols, 2000; Rafnsson y cols, 2000) como en Norteamérica -EEUU y Canadá- (Nicholas y cols, 2001; Reynolds y cols, 2002) o en Inglaterra (Irvine y Davies, 1999) se ha achacado a la radiación cósmica o a mayor posibilidad de exposición a UV en destinos soleados.

Además, algunos trabajos han encontrado incrementos de melanoma en los trabajadores de la industria aeronáutica (Costa y cols, 1989), o en un subgrupo de éstos expuesto a aceites

minerales (Zhao y cols, 2005); este exceso de riesgo, sin embargo, no ha sido confirmado por otros estudios (Garabrant y cols, 1988).

Personal sanitario

Otro de los sectores en los que es habitual encontrar riesgos elevados es el sector sanitario (Cooke y cols, 1984;Rix y Lynge, 1996). No se han definido claramente las razones de este exceso, que algunos relacionan con mayor exposición solar extralaboral asociada a mayores ingresos. En estas ocupaciones, sin embargo, es frecuente también la exposición a múltiples agentes químicos y físicos que podrían ser una explicación alternativa a la mencionada.

Dentro de este ámbito, se han reportado excesos de riesgo en varones dentistas en Suiza (Bouchardy y cols, 2002), Estados Unidos (Goodman y cols, 1995;Pion y cols, 1995) e Inglaterra (Vagero y cols, 1990) (Goodman y cols, 1995;Vagero y cols, 1990)y en odontólogos de ambos sexos en países nórdicos (Andersen y cols, 1999), También presentaban mayores incidencias de las esperadas los médicos de ambos sexos en Finlandia (Andersen y cols, 1999), los varones en Suecia, Noruega e Inglaterra (Andersen y cols, 1999;Vagero y cols, 1990) y las mujeres que ejercen esta profesión en Dinamarca (Andersen y cols, 1999;Rix y Lynge, 1996) o en Inglaterra(Vagero y cols, 1990). Un estudio de seguimiento en una cohorte de médicos de ambos sexos en Estonia encontró riesgos elevados en ambos sexos, que sólo en varones eran significativos. Los autores señalaban que en este caso concreto era poco plausible que el exceso de riesgo se debiese a haber realizado viajes al sur de Europa ya que éstos eran muy poco habituales en su país (Innos y cols, 2002). Carpenter et al. analizaron los datos correspondientes a más de 20.000 facultativos británicos de ambos sexos, encontrando riesgos elevados en los anestelistas (Carpenter y cols, 1997).

Entre los diplomados sanitarios, se ha descrito un incremento de incidencia de melanoma en enfermeras nórdicas en general (Andersen y cols, 1999) y en trabajos centrados específicamente en enfermeras danesas (Rix y Lynge, 1996), o noruegas, en las que el exceso de riesgo, además, aumentaba con el tiempo de empleo (Lie y cols, 2007). Sin embargo, en un estudio de mortalidad en mujeres del sector sanitario estadounidense no encontró mayor mortalidad por esta causa en este colectivo (Petralia y cols, 1999). Otros autores han encontrado riesgos elevados para los fisioterapeutas, tanto en Inglaterra como en Suecia (Vagero y cols, 1990).

También existe algún trabajo que muestra un exceso de riesgo en veterinarios; un estudio sueco encontraba en este colectivo riesgos elevados de tener melanoma (RR: 2,77, 95% CI:

1,24-6,17). Los resultados eran similares al comparar con gente de su mismo sector, lo que hacía pensar que este exceso de riesgo no era debido a diferencias de estatus socioeconómico (Travier y cols, 2003). Otros autores no han encontrado diferencias entre estos profesionales y la población general (Fritschi, 2000)

Químicos

Los químicos, otro de los grupos con riesgo elevado de melanoma en varios estudios (Andersen y cols, 1999;Hoar y Pell, 1981;Wright y cols, 1983), están expuestos a una gran variedad de agentes tóxicos (Hunter y cols, 1993). En varias de las compañías importantes de fabricación de productos químicos como Union Carbide (Teta y cols, 1990) o Du Pont (O'Berg y cols, 1987) se han publicado estimadores de riesgo significativamente altos de melanoma. Wennborg et al encontraron un exceso de riesgo en mujeres científicas suecas que trabajaban en laboratorios de investigación biomédica (Wennborg y cols, 1999) y, entre ellas, SIRs más elevados en las que estaban ocupacionalmente expuestas a solventes (SIR 2,73; IC95% 1,10-5,63) (Wennborg y cols, 2001). Los varones que trabajaban como asistentes de laboratorio en Dinamarca y Noruega y las mujeres con esta profesión en Dinamarca mostraron también riesgos significativamente altos de desarrollar este tumor (Andersen y cols, 1999).

Profesores

Otro grupo profesional en el que es frecuente encontrar riesgos altos es el de los profesores, tanto en mujeres (Andersen y cols, 1999;Gallagher y cols, 1986;Goodman y cols, 1995;King y cols, 1994;Reynolds y cols, 1999;Vagero y cols, 1990) como en hombres (Andersen y cols, 1999). También en Nueva Zelanda se han descrito riesgos altos en profesores varones (Cooke y cols, 1984). Aunque el personal docente es un colectivo heterogéneo, en general no se caracteriza por su exposición ocupacional habitual a agentes dañinos, lo que ha hecho postular la hipótesis de que su exceso de riesgo se asocie a que, en general, suelen disfrutar de periodos vacacionales más prolongados que la mayoría de los trabajadores.

Agricultores

Existen muchos estudios que han focalizado su atención en agricultores y horticultores, ya que estas ocupaciones se han considerado habitualmente un indicador indirecto de exposición solar crónica o habitual. En general estos trabajos han ofrecido resultados bastante contradictorios. Mientras algunos metaanálisis sugieren la existencia de un exceso de riesgo en este colectivo (Davis y cols, 1993), otros no encuentran asociación con esta ocupación, e incluyen incluso estudios con resultados que muestran un efecto protector de

esta ocupación (Acquavella y cols, 1998). Los estudios llevados a cabo en cohortes de agricultores en Suecia no muestran incrementos de riesgo en varones (Wiklund y Dich, 1995) e incluso han obtenido estimadores inferiores a la unidad en mujeres (Wiklund y Dich, 1994). En estos trabajadores se han estudiado además exposiciones específicas a agentes nocivos, especialmente a pesticidas, que ya se han mencionado en apartados previos de la introducción.

Bomberos

Los bomberos están potencialmente expuestos a múltiples carcinógenos (benceno, formaldehído, metales pesados, asbesto...) tanto en los lugares en los que ocurren los incendios como en los cuarteles en los que se entrenan. La asociación entre cáncer y esta ocupación ha sido recientemente estudiada en un metaanálisis de 32 estudios, mayoritariamente norteamericanos, pero que incluye también trabajos alemanes, neozelandeses, daneses, suecos, franceses y alemanes, que recoge información de más de 100.000 bomberos, mayoritariamente varones blancos; diez de estos trabajos proporcionan información sobre melanoma, con un estimador global de riesgo de 1,32 (IC 95% 1,10-1,57)(LeMasters y cols, 2006)

Industria de procesamiento y distribución del petróleo

Ya hemos mencionado los excesos de riesgo encontrados en múltiples estudios en empresas de diferentes fases del procesamiento del petróleo (Alderson y Rushton, 1982;Blot y cols, 1977;Christie y cols, 1991;Magnani y cols, 1987;Reeve y cols, 1982;Rushton, 1993;Rushton y Alderson, 1980;Rushton y Alderson, 1981;Savitz y Moure, 1984;Schnatter y cols, 1992), (Magnani y cols, 1987) (Rushton, 1993) aunque otros autores no han encontrado esta asociación (Jårholm y cols, 1997;Marsh y cols, 1991). Wong et al., en un metaanálisis de estudios de cohortes norteamericanos, nórdicos, británicos e italianos con 350.000 trabajadores del sector del petróleo encontraron un RR combinado para cáncer de piel – basado mayoritariamente en estudios con datos de melanoma- de 1,10 (IC 95% 0,99-1,22) (Wong y Raabe, 2000).

En esta revisión destacaban el exceso de riesgo de las refinerías británicas encontrado por Rushton et al. (Rushton y Alderson, 1981). Los trabajadores de las refinerías están expuestos a una amplia gama de hidrocarburos tanto del petróleo crudo como procedentes de productos refinados como gasolina o gasoil. También en Canadá se han descrito excesos significativos de riesgo en este colectivo (Schnatter y cols, 1992). La IARC considera el trabajo en este sector como probable cancerígeno (2A), con evidencia epidemiológica limitada, relacionada

con cáncer de pulmón y cáncer de piel (IARC, 1989).

Los empleados en marketing y distribución de productos refinados tienen menor exposición a los hidrocarburos. Sin embargo, en algunos estudios también estos trabajadores presentaban excesos de riesgo (Schnatter y cols, 1993).

Electricistas e industrias de producción y distribución de electricidad

Otro sector en el que se ha encontrado mayor incidencia de melanoma de la esperada es el eléctrico y los electricistas (Olin y cols, 1985). Entre las posibles razones de este mayor riesgo se han barajado sobre todo la exposición a campos electromagnéticos o a PCBs, aunque en ninguno de los dos agentes, como ya hemos comentado, existe clara evidencia de su relación con este tumor.

Johansen et al. estudiaron una cohorte de trabajadores daneses de compañías eléctricas, con excesos de riesgo que en ninguno de los dos sexos llegaban a ser significativos (Johansen y Olsen, 1998). También los varones suecos con titulación de ingenieros eléctricos mostraron altos riesgos de morir por melanoma (Olin y cols, 1985). También se encontró un exceso de riesgo significativo entre los trabajadores de mantenimiento de la industria papelera noruega, entre los que se incluían los electricistas, y que relacionaban con posibles exposiciones a PCBs (Langseth y Andersen, 2000). En Brasil, sin embargo, el RR obtenido en varones de plantas de producción y distribución de energía eléctrica no llegaba a ser significativo (Mattos y cols, 2002).

Entre los estudios llevados a cabo en este sector se incluyen también trabajos orientados a intentar esclarecer el posible papel de los agentes propuestos. Loomis et al., por ejemplo, estudiaron una gran cohorte de empleados en compañías eléctricas estadounidenses, obteniendo entre ellos riesgos más altos asociados a la exposición a PCBs (Loomis y cols, 1997). Theriault, Armstrong y Guenel intentaron clarificar el papel de los campos electromagnéticos en estos trabajadores, no encontrando asociaciones claras con el melanoma en ninguno de los casos (Armstrong y cols, 1994; Guenel y cols, 1996; Theriault y cols, 1994). En los trabajadores en compañías de distribución de electricidad noruegos, en cambio, se encontraron riesgos elevados en las categorías con mayor exposición a campos electromagnéticos y a PCBs (Tynes y cols, 1994).

Imprenta:

Existen varios estudios en trabajadores de imprentas o empresas de impresión que muestran riesgos elevados de desarrollar melanoma (Andersen y cols, 1999; McLaughlin y Malaker,

1988), especialmente en litógrafos (Nielsen y cols, 1996). En Suiza este exceso se encontraba en los melanomas de miembros inferiores (Bouchardy y cols, 2002). También hay trabajos que no han encontrado asociación entre este tumor y los empleados o empleadas en este tipo de empresas (Bulbulyan y cols, 1999; Lynge y Thygesen, 1988).

Otras industrias

Además de las ocupaciones e industrias mencionadas, se han publicado estudios esporádicos que relacionan al melanoma con otros sectores, como minería (Brown y cols, 1997), la industria textil (Fritschi y Siemiatycki, 1996; Szeszenia-Dabrowska y cols, 1999) o la industria del caucho (Hall y Rosenman, 1991). También se ha descrito un riesgo elevado de melanoma en el conjunto de trabajadores de la industria del papel noruega, que parece aumentar con el tiempo de empleo y con el tiempo desde el primer empleo -latencia- (Langseth y Andersen, 2000). En esta industria, los trabajadores pueden estar expuestos a múltiples carcinógenos como asbesto, polvo de madera o formaldehído, y a compuestos de azufre o de cloro, PCBs, tintes y resinas. Se encontraron riesgos superiores a 1 en todas las categorías ocupacionales, aunque sólo en los empleados de mantenimiento llegaba a ser significativo.

También en un estudio holandés de casos y controles era más frecuente haber trabajado en industrias del metal entre los casos de melanoma (Nelemans y cols, 1993b). Algunos autores han postulando la hipótesis de que los metales pueden jugar un papel importante en la génesis del melanoma: Meyskens y cols. creen que los UVB ejercen su efecto oxidando parcialmente la melanina y disminuyendo la capacidad de reducción de la oxidación (redox), especialmente en los sujetos más susceptibles, pero que para la evolución neoplásica es precisa la presencia de una nueva agresión, que podría ser un alto nivel de metales en el melanocito, quizás procedentes de la exposición ambiental a los mismos (Meyskens, Jr. y cols, 2004; Meyskens, Jr. y Berwick, 2008).

En resumen, los datos indican que pueden existir exposiciones ocupacionales que incrementen el riesgo de padecer melanoma y que deberían ser estudiadas con profundidad. No obstante, gran parte de la información epidemiológica actual sobre ocupación y melanoma, e incluso sobre químicos y melanoma, se ha obtenido gracias a la elevada calidad y exhaustividad de los registros en los países nórdicos, en los que son mayoritarias las pieles muy blancas y sensibles al sol, pelos rubios y ojos claros. La mayoría de los trabajos no suelen incluir como posibles factores de confusión rasgos fenotípicos; es posible que la extrapolación de riesgos a otras poblaciones sea incierta, ya que el efecto de los posibles agentes podría diferir según la susceptibilidad del sujeto.

Como puede comprobarse en la tabla del anexo I, la mayoría de los estudios sobre ocupación y melanoma se han centrado en varones, ya que el escaso número de mujeres trabajadoras en las décadas previas hacía difícil incluir también a las mujeres en el análisis. Sin embargo, la extrapolación directa de los resultados en hombres a las mujeres puede resultar problemática por varias razones:

a) En primer lugar, como ya se ha señalado repetidamente, se han descrito diferencias notables en las características epidemiológicas del melanoma entre hombres y mujeres, destacando entre ellas la distribución anatómica de los tumores: mientras que en los varones la localización más habitual es el tronco, en mujeres predominan los melanomas en las piernas. Aunque algunos autores atribuyen estas diferencias, observadas en países de latitudes muy diferentes (Armstrong y Krickler, 1994), a patrones de exposición solar asociados al género, (Elwood y Gallagher, 1998), ya hemos comentado los datos que cuestionan esta hipótesis, como son los patrones de distribución de los lunares en los niños y niñas (MacLennan y cols, 2003), que podrían ser debidos a causas biológicas.

b) En segundo lugar, no puede asumirse que los hombres y las mujeres que ocupan un mismo trabajo desempeñen exactamente las mismas tareas, implicando con ello diferencias tanto en la forma como en la intensidad de la exposición a agentes dañinos, asociadas a la diferente asignación de cometidos y/o a la manera de abordarlos (Blair y cols, 1999).

c) En tercer lugar, hombres y mujeres presentan diferencias toxicocinéticas, que también pueden interactuar con la exposición. El menor grosor de la piel femenina, que podría ser relevante para un tumor cutáneo como el melanoma, y el mayor porcentaje de grasa en las mujeres podrían también modular la susceptibilidad de las mismas frente a ciertas sustancias tóxicas. Además, hay que tener en cuenta la posible influencia de los factores hormonales, como se ha comentado en apartados previos.

Es, por tanto, necesario disponer de más información sobre la epidemiología ocupacional del melanoma específicamente llevada a cabo en mujeres, para paliar la escasez de estudios en este ámbito.

El análisis de los riesgos en el entorno laboral presenta además una ventaja añadida: la exposición a los agentes nocivos puede diferir de unas localizaciones anatómicas a otras. La variabilidad de la exposición puede modular no sólo el riesgo de padecer melanoma, sino también el lugar del cuerpo en el que éste se origine. La comparación de los riesgos ocupacionales en las diferentes localizaciones podría, por tanto, ayudar a identificar las posibles exposiciones y sustancias que incrementen el riesgo de sufrir un melanoma. Hay

pocos trabajos que hayan abordado el estudio de los riesgos ocupacionales por zonas del cuerpo. En este sentido, destaca el trabajo de la Asociación de Registros Suizos de Cáncer que publicó hace unos años, dentro de un análisis global de riesgos de cáncer por ocupación en Suiza, estimaciones del riesgo para melanoma por ocupación para cada localización anatómica (Bouchardy y cols, 2002). Sus cálculos, sin embargo, podrían estar infraestimando el riesgo en aquellas ocupaciones con elevada exposición a carcinógenos, pues usan como denominador el total de casos registrados.

1.4.2 De la ocupación al agente: matrices de ocupación-exposición

La detección de un exceso de riesgo de cáncer asociado a una ocupación concreta puede permitir alertar a los servicios de prevención, pero no señala el agente causante del problema. En la mayoría de las ocasiones la información verdaderamente relevante es la exposición a la sustancia de interés y no el trabajo desempeñado, ya que en una ocupación suele haber exposición a múltiples sustancias. Por otra parte, y dado que existen muchas ocupaciones que tienen exposiciones comunes, sería muy útil poder combinar la información de los sujetos de acuerdo con criterios de probabilidad de exposición a los agentes de interés.

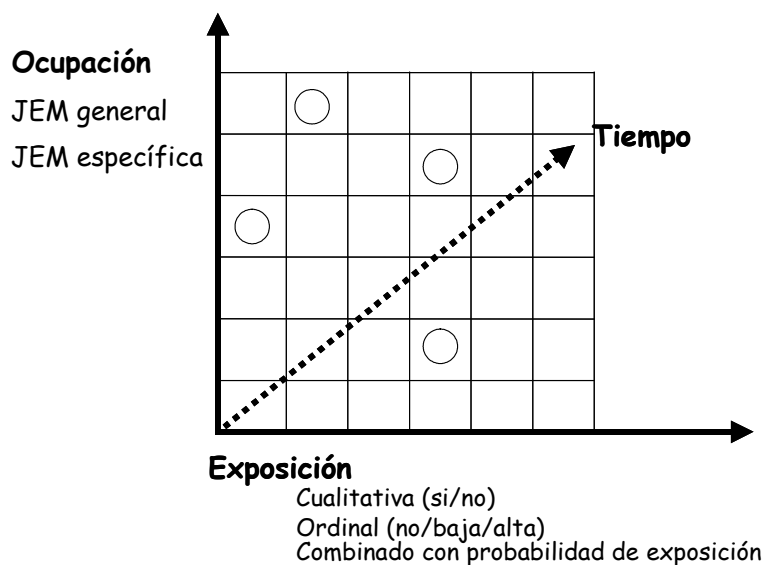
Lo ideal para este análisis sería disponer de datos individuales de concentración del tóxico en cada sujeto que reflejen la historia de exposición al mismo. Cuando esta estrategia no es posible, bien sea por las características de la sustancia escogida, bien sea por otros motivos, un enfoque alternativo adecuado podría ser la reconstrucción de la historia ocupacional de cada sujeto con información sobre los agentes presentes en cada una de las etapas de la misma, incluyendo posibles vías de exposición, su variabilidad, y todos aquellos factores que puedan modificarla. En muchas ocasiones, sin embargo, la información es mucho más limitada, y se dispone sólo de datos sobre la ocupación de los individuos en un momento dado.

Cuando la valoración sobre la exposición a determinados agentes debe realizarse para muchos sujetos, ya sea reconstruyendo su historia laboral, ya sea a partir de medidas puntuales de la ocupación, suelen utilizarse las denominadas matrices de ocupación-exposición. Se han definido como medios para la estimación indirecta de la exposición basados en la descripción de los puestos de trabajo (Gerard, 1999) o como herramientas para convertir automáticamente las ocupaciones recogidas en estudios epidemiológicos en exposiciones potenciales (Kauppinen, 1998). Podrían considerarse una especie de diccionario que traduce las ocupaciones en exposiciones a agentes. Son herramientas eficientes pero, por su propio diseño, al no ser medidas individuales, implican sesgos no

diferenciales de clasificación, de mayor o menor magnitud según la desagregación de las ocupaciones y la precisión de las estimaciones, que generalmente atenúan los riesgos relativos estimados, acercándolos a la hipótesis nula. A su favor hay que señalar que también son menos susceptibles a posibles sesgos de recuerdo.

Las matrices de ocupación-exposición tienen en uno de sus ejes los listados de ocupaciones, industrias o combinación de ambas, y en el otro la relación de agentes para los que se evalúa la exposición. En las celdas de la matriz así definida se indica la presencia, intensidad, frecuencia y/o probabilidad de exposición a un agente concreto (Teschke, 2003). En algunas ocasiones se incorpora un tercer eje, que suele ser el tiempo, ya que las características laborales evolucionan de acuerdo con los cambios tecnológicos y con la adopción de medidas legislativas de higiene industrial (Kauppinen y cols, 1998).

Figura 1.15: Esquema de una matriz de ocupación-exposición.



La construcción de una JEM requiere abordar diferentes pasos, siendo, quizás, los esenciales la selección de agentes y mezclas tóxicas a evaluar, el estudio de cómo tienen lugar las exposiciones y de cómo varían entre trabajadores, el medio de trabajo estudiado, y finalmente la selección de índices de medida adecuados según el agente a evaluar y la ventana temporal de interés.

Esta recogida de datos permite asignar a los sujetos valores de exposición cuali o cuantitativos. Cuando los datos cuantitativos no están disponibles o no existen, se puede

utilizar una clasificación de la exposición dicotómica (expuesto vs no expuesto) u ordinal (alta, media, baja, por ejemplo), dando, si es posible, indicadores cuantitativos para definir dichos límites y facilitar tanto la interpretación como la comparabilidad de los resultados (Checkoway y cols, 2004). En ocasiones las matrices proporcionan diferentes indicadores de la exposición para permitir valorar características diferentes de la misma, de acuerdo con las hipótesis del investigador (intensidad de la exposición o variaciones en la misma, tiempo acumulado de exposición, etc) (Floderus y cols, 1999).

Además de utilizarse estas herramientas para empresas o sectores específicos, en los años 80, en el campo de la epidemiología ocupacional, se dio un gran impulso a la elaboración de matrices “genéricas”, que pudiesen describir exposiciones en un amplio rango de industrias y ocupaciones existentes en la población general (Teschke, 2003). La existencia de grandes bases de datos enlazables en las que figuraban ocupaciones y posibles efectos, gracias a los registros nacionales de enfermedades, hacía muy tentador este abordaje para los estudios epidemiológicos (Plato y Steineck, 1993). En estas matrices generales suele ser frecuente que la valoración incluya una estimación de la proporción de sujetos en una ocupación dada que pueden estar expuestos al agente de interés. Tienen menos precisión en la caracterización de las exposiciones que los trabajos que focalizan su interés en industrias concretas, pero son probablemente la única aproximación factible para poder estudiar grandes cohortes -incluso naciones completas- (Kauppinen y cols, 1998), que, con su gran tamaño, compensan la pérdida de potencia debida a la mala clasificación (Coughlin y Chiazze, Jr., 1990; Siemiatycki y cols, 1989), y son menos susceptibles a sesgos de selección (Plato y Steineck, 1993). En este tipo de investigaciones, basadas en enlaces de registros, es habitual también basarse en una medida puntual de ocupación procedente de censos o fuentes similares, lo que, en el caso de los estudios de cohortes, obliga a asignar todas las personas año de seguimiento de cada sujeto a una categoría ocupacional concreta aunque el individuo haya desempeñado más trabajos a lo largo del periodo de estudio. Estos estudios suelen ser considerados básicamente como generadores de hipótesis (Pukkala y cols, 2005).

Suecia y Finlandia son dos de los países en los que los higienistas industriales han elaborado JEMs generales de exposición que se han aplicado a la totalidad de la población del país. Como ejemplo, podemos citar la matriz de ocupación-exposición a campos electromagnéticos de muy baja frecuencia (CEM) para las 100 ocupaciones más frecuentes en los trabajadores suecos, construida a partir de dosimetrías realizadas en una muestra de trabajadores, y utilizada para estudiar la posible relación entre la exposición a CEM y cáncer (Floderus y cols, 1999). Esta matriz, de carácter cuantitativo, permite asociar las ocupaciones recogidas

en la misma con el valor medio de diferentes parámetros medidos en la muestra de trabajadores en relación con su exposición a CEM. Otra de las matrices más utilizadas ha sido la desarrollada para la población finlandesa FINJEM, que incluye estimaciones de exposición a agentes físicos, químicos, microbiológicos e incluso ergonómicos y psicosociales, combinando valoraciones de expertos con medidas procedentes de bases de datos de higiene industrial (Kauppinen y cols, 1998). Esta matriz ha permitido, por ejemplo, estimar el número de trabajadores europeos expuestos a agentes cancerígenos (proyecto CAREX).

1.5 La cohorte de población activa sueca y la incidencia de melanoma. Planteamiento del estudio

Los países nórdicos disponen de registros poblacionales de gran calidad que permiten la reconstrucción histórica de toda la población durante largos periodos. Desde hace varios años, existe una línea de colaboración activa entre el Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer del Centro Nacional de Epidemiología (CNE) del Instituto de Salud Carlos III, con investigadores del Hospital Karolinska (Dr. Per Gustavsson y Dr Nils Plato) y del Instituto Karolinska (Dra Birgitta Floderus) de Suecia, para el análisis de la información aportada por la cohorte de población activa sueca en 1970, seguida a través de los registros nacionales de mortalidad e incidencia de cáncer durante un periodo de 19 años (1971-1999). En este trabajo, los investigadores suecos aportan sus conocimientos epidemiológicos y del medio laboral, mientras que el CNE aporta su experiencia en metodología de estudios de cohortes, encargándose del procesamiento y el análisis. La discusión de los resultados se realiza de forma conjunta. Fruto de esta colaboración ha sido la publicación de un análisis general de la incidencia de cáncer por ocupación (Pollán y Gustavsson, 1999) y trabajos específicos centrados en algún tipo de cáncer concreto como el cáncer de estómago (Aragones y cols, 2002), o el cáncer testicular (Pollan y cols, 2001). En este contexto se planteó inicialmente realizar el estudio de los riesgos ocupacionales de melanoma en esta cohorte.

La relación entre el melanoma y ocupación ha sido estudiada ya en Suecia con una cohorte relacionada con la que aquí se utiliza (Linet y cols, 1995), e incluso con la misma cohorte, si bien con un periodo de seguimiento más breve (Adami y cols, 1999), o bien incluido con el resto de los tumores en el contexto de un estudio general diseñado para relacionar cáncer con ocupación (Andersen y cols, 1999). Ninguno de estos trabajos se ha centrado en analizar los riesgos separadamente para cada zona anatómica, ni ha tenido en cuenta algunos de los posibles factores de confusión que han sido previamente descritos en este país. Entre ellos,

habría que resaltar el efecto del tamaño municipal que, según Eklund y Malek (Eklund y Malek, 1978) podría ser interpretado como una medida surrogada de los viajes al extranjero, dada la gran correlación encontrada entre esta variable y el número de sellos en los pasaportes de sus habitantes, así como la exposición habitual al sol, que se relaciona con la latitud, es decir, con la distribución geográfica de los casos (Westerdahl y cols, 1992). Otra variable que no se ha tenido en cuenta en estos análisis es la clase socioeconómica, a pesar de la conocida relación que existe entre ésta y el melanoma (Lee y Strickland, 1980; Pion y cols, 1995; Vagero, 1986), y que se atribuye generalmente a diferencias en estilos de vida.

En general, esta cohorte retrospectiva se ha usado principalmente para investigar a nivel poblacional qué ocupaciones se asocian con un incremento de incidencia de cada tipo de tumores recogidos en el registro de cáncer sueco. No obstante, el gran tamaño de la cohorte – casi dos millones de hombres y uno de mujeres- y el elevado número de casos registrados permiten también tener potencia para analizar riesgos asociados a factores generales tales como la edad o la clase social para tumores poco habituales, o para subtipos o localizaciones específicas de determinados tumores.

Precisamente una característica interesante en esta cohorte es la disponibilidad de información sobre ocupación para cada uno de los sujetos de la misma. La ocupación, además de ser una posible fuente de prácticas o exposiciones nocivas, es uno de los indicadores que se utilizan de forma habitual para medir nivel socioeconómico (Liberatos y cols, 1988). Es un indicador simple y fiable que refleja la situación relativa de un sujeto en la sociedad, ligado además al nivel educativo y al nivel de ingresos (Galobardes y cols, 2006), que define su acceso a los recursos, así como otras características que pueden tener repercusiones en la salud. En nuestra cohorte, por tanto, puede estudiarse el riesgo de desarrollar melanoma por clase social, usando como estimador indirecto los sectores ocupacionales, muy relacionados con el nivel socioeconómico.

Un aspecto al que en muchos estudios no se ha prestado suficiente atención en la investigación en melanoma es la importancia de la localización anatómica. Como ya se ha mencionado, algunos autores defienden la coexistencia de varias vías patogénicas que podrían dar lugar a esta neoplasia, posiblemente diferentes en función del lugar de aparición del tumor. Aunque en algunos trabajos se han encontrado diferencias en la distribución de los riesgos por localización anatómica, en general es difícil estudiar este aspecto ya que se necesita un gran número de casos para obtener estimaciones consistentes. El problema se multiplica por dos si, además, se desea contrastar la situación separadamente para hombres y mujeres. Nuestra cohorte, con su importante número de casos y su gran magnitud, supone

una interesante oportunidad para abordar estas preguntas y aportar información relevante sobre posibles diferencias en las características epidemiológicas entre las diferentes localizaciones para hombres y mujeres.

Siguiendo con esta misma lógica, si centramos nuestro interés en el posible papel que agentes exógenos pueden jugar en la génesis del melanoma, el análisis diferenciado de los riesgos por localización anatómica puede ayudar a diferenciar el papel de agentes que ejerzan un efecto más local de aquellos que puedan actuar de forma más general.

El objetivo final de este trabajo es profundizar en el análisis por localización anatómica y para cada sexo de los factores de riesgo para los que disponemos de información en esta población, con la finalidad de apuntar nuevas pistas al debate sobre la etiología del melanoma que puedan ayudar a comprender mejor este tumor.

El trabajo que se presenta incluye el estudio del riesgo de desarrollar melanoma en esta cohorte ocupacional sueca desde tres perspectivas diferentes, aunque complementarias. En primer lugar, se estudia la distribución de los riesgos de desarrollar melanoma por sexo y localización anatómica para factores de riesgo generales como la edad, intentando evitar el posible efecto confusor de variaciones en el tiempo en los patrones de exposición solar asociados con efectos cohorte o efectos periodo mediante modelos de edad-periodo-cohorte. Además se estiman los riesgos por nivel socioeconómico, zona geográfica o tamaño del municipio de residencia.

En una segunda parte, este trabajo presenta los riesgos relativos específicos para cada ocupación, de nuevo por sexo y localización tumoral, ajustados por tamaño municipal y distribución geográfica. Para este análisis se utiliza como población de referencia para cada ocupación a las demás ocupaciones de su mismo sector ocupacional, con el fin de usar como referencia poblaciones con nivel socioeconómico más homogéneo. Los factores generales antes mencionados sirven en este caso para controlar de forma indirecta, al menos parcialmente, algunas exposiciones ambientales no ocupacionales (nivel socioeconómico y ruralidad pueden ser considerados como indicadores indirectos de exposiciones intermitentes al sol por viajes a destinos de sol y playa en vacaciones, mientras que la zona geográfica de residencia refleja la exposición habitual de los sujetos debida a la latitud). El gran tamaño de nuestra cohorte nos permite estimar riesgos incluso para ocupaciones relativamente poco usuales, especialmente en el caso de las mujeres. Se muestra también una comparación entre la distribución de los riesgos ocupacionales entre las diferentes localizaciones. Si los melanomas pueden tener características diferenciales según la zona del cuerpo en la que se presenten, el encontrar similitudes o diferencias entre la distribución de riesgos ocupacionales

en función de la localización podría aportar información interesante en relación a la etiología del tumor.

Finalmente, el estudio muestra los riesgos asociados a la exposición a determinados agentes químicos, usando, para este fin, una matriz de ocupación-exposición específicamente desarrollada para esta cohorte sueca , en la que se establecen criterios de probabilidad de exposición a una serie de agentes químicos como hidrocarburos aromáticos policíclicos, polvo textil, pesticidas y herbicidas) (Plato y Steineck, 1993). De nuevo, se proporcionan resultados para cada sexo por localización anatómica.

2 OBJETIVOS

1. Estimar el riesgo de padecer melanoma asociado a **factores generales** tales como edad, sector ocupacional o tamaño municipal según la localización anatómica del tumor para cada sexo en la cohorte de población activa sueca.
2. Identificar las **ocupaciones de alto riesgo** de melanoma cutáneo global y por localización anatómica en la cohorte de población activa sueca en ambos sexos
3. Cuantificar el riesgo de desarrollar melanoma cutáneo global y por localización anatómica en ambos sexos asociado a las siguientes **exposiciones ocupacionales a químicos**: arsénico, asbesto, cromo y níquel, metales pesados en general, aceites minerales, hidrocarburos aromáticos policíclicos, polvo textil, pesticidas y herbicidas mediante la utilización de una matriz de ocupación-exposición diseñada para esa misma cohorte.

3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Diseño

El diseño del estudio objeto de este trabajo es el de un estudio de cohortes retrospectivo

3.1.1 Sujetos de estudio

La cohorte incluye toda la población activa sueca con edades comprendidas entre 25 y 64 años de edad al inicio del estudio, en el momento de realizarse el censo de 1970, y que figuraban también como residentes en el país en el censo de 1960. No pertenecen a ella, por tanto, los inmigrantes llegados a Suecia en años posteriores a 1960.

3.1.2 Fuentes de información

a) Información sobre la cohorte general

El censo poblacional sueco de 1970 fue realizado el 1 de Noviembre de dicho año y recoge información sobre el sexo, la edad, la ocupación y la residencia de cada una de las personas de la cohorte referidas al año censal. Los suecos están obligados por ley a rellenar los cuestionarios censales. La obligación concierne al cabeza de familia de cada domicilio, aunque se recoge información de cada uno de los miembros del núcleo familiar. El fichero con la información individualizada del censo de 1970 fue enlazado con el homónimo correspondiente a 1960. Tras esta combinación de registros, el fichero final sólo contenía información de aquellas personas presentes en el ambos censos (1970 y 1960). La inmigración procedente de otros países tuvo lugar predominantemente después de 1960, (Andersen y cols, 1999), lo que minimiza el posible efecto confusor debido a la raza de los sujetos.

El registro censal fue también enlazado con el registro sueco de mortalidad para poder contabilizar el número de personas-año que cada trabajador de la cohorte contribuyó al estudio general de manera individualizada. En todos los casos señalados, el enlace de registros se ha llevado a cabo utilizando el número de identificación personal, sistema de identificación introducido en el país en 1948 que consiste en un número de 10 dígitos que es único para cada persona y que permite identificar a cada residente en el país. El número es utilizado en todos los procedimientos administrativos, tales como pago de salarios, cuentas bancarias, seguridad social, historia sanitaria, fichas de hospitalización y

todo tipo de registros existentes en Suecia. A partir de 1960, el número de identificación aparece también en los registros censales (Andersen y cols, 1999).

b) Información sobre los casos de cáncer

El registro nacional de cáncer de Suecia fue establecido en 1958 y desde entonces recoge todos los diagnósticos de tumores malignos entre personas residentes en el país. La notificación al registro es obligatoria para todos los proveedores de servicios sanitarios, públicos y privados, si bien estos últimos comenzaron a declarar en 1983. No se incluyen los casos detectados sólo mediante certificados de defunción.

Ante cada caso se remite al registro un informe con información clínica y anatomopatológica, y otros datos de laboratorio, así como los casos diagnosticados en las autopsias. Hasta 1984 el registro estaba centralizado en Estocolmo; desde esa fecha se establecen seis registros regionales asociados con los centros oncológicos de cada región sueca en los que se lleva a cabo la grabación, codificación y depuración de los datos, que remiten la información al registro central anualmente. Se estima que la cobertura actual del registro es de cerca del 96 % del total de los casos diagnosticados en el país, y para el 97% de los casos existe confirmación histológica. La Agencia Internacional Investigación del Cáncer (IARC) considera a los registros de cáncer nórdicos como registros poblacionales de alta calidad.

El registro sueco recoge tres tipos de datos (The Swedish Cancer Registry, 2007):

- a) Datos de identificación del paciente (sexo, edad, residencia, nº de identificación)
- b) Información sobre el tumor
 - i. Localización tumoral. La codificación de la localización tumoral se llevó a cabo de acuerdo con la 7ª Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades hasta 1987, año en el que se empezó a aplicar la 9ª Revisión, aunque se mantiene la equivalencia con la clasificación previa.
 - ii. Tipo histológico. Para el periodo de nuestro estudio se ha usado la Clasificación WHO/HS/CANC/24.1 (WHO, 1957)
 - iii. Fecha de diagnóstico, y datos del notificador (hospital y laboratorio).

- iv. Información en la que se basa la notificación y código de identificación de la muestra de tejido o similar
- c) Datos sobre el seguimiento de los casos (fecha y causa de defunción, o fecha de migración)

Para este estudio se seleccionaron todos los casos registrados bajo la rúbrica 190 de la CIE-7. El cuarto dígito de la misma indica la localización anatómica del tumor. Se incluyen también los melanomas in situ.

Originalmente el registro no recogía la ocupación de los pacientes incluidos. Esta información ha sido añadida más tarde procedente de los censos poblacionales de 1960 y 1970, mediante enlace de registros. El enlace de registros se ha basado de nuevo en el número de identificación personal. Así se creó el Registro de cáncer medioambiental (CMR). Los códigos ocupacionales del censo de 1960 fueron “pegados” a los casos diagnosticados entre 1961 -1979 en el CMR60, y los procedentes del censo de 1970 fueron “pegados” a los casos diagnosticados entre 1971-89 en el CMR70. Posteriormente, la oficina nacional sueca de salud y bienestar elaboró un nuevo registro llamado CMR6070, el cual se basa en la combinación simultánea del registro de cáncer con ambos censos. En el proceso de enlace, el 99,1% de los casos de cáncer certificados en el registro nacional de cáncer de Suecia fueron localizados en ambos censos poblacionales (Wiklund y Eklund, 1986). El presente estudio se ha realizado con la información sobre los casos proporcionada por el CMR6070.

c) Información sobre la ocupación: cohorte general y subcohorte 60-70

Se solicitó a los cabeza de familia que reflejasen en el censo una descripción libre de la ocupación e industria en la que trabajaba en ese momento cada miembro de la unidad familiar que estaba ocupado, así como el nombre y la dirección de la empresa. Se consideraron como ocupados también las personas que estaban temporalmente sin trabajar debido a enfermedades, vacaciones, desempleo o servicio militar (Andersen y cols, 1999).

Los censos de 1970 y 1960 codifican la ocupación referida de acuerdo a la Clasificación Nacional de Ocupaciones de Suecia, con un nivel de desagregación de tres dígitos, que se presenta en el anexo 1. En dicha clasificación el primer dígito sirve para identificar 10 grandes sectores ocupacionales, y los dígitos restantes implican sucesivos niveles de desagregación, de acuerdo con la actividad laboral específica. Esta clasificación recoge ocupaciones, y no sectores industriales, es decir, un arquitecto, por ejemplo, que tabaje

en una empresa de construcción estaría incluido en el sector 0, de profesionales y técnicos y no en el sector VII, de producción. Así, la categorización de los sujetos por sector ocupacional puede considerarse un reflejo de su clasificación socioeconómica de acuerdo a su ocupación. La clasificación por sectores ocupacionales ha sido la utilizada en este trabajo para estudiar la distribución de los riesgos por clase social, o para ajustar el posible efecto confusor asociado a diferencias en este factor. Para el estudio de los riesgos ocupacionales, sin embargo, se ha trabajado con la desagregación a tres dígitos.

La variable ocupación dentro de este estudio se refiere siempre a la declarada en el censo de 1970. Se trata de una variable fija que no tiene en cuenta posibles cambios de trabajo posteriores a 1970. De todas maneras, dado que los periodos de latencia reconocidos para la mayoría de los tumores son superiores a los 10 años, las ocupaciones posteriores jugarían un menor papel en la génesis de los tumores diagnosticados durante el periodo de seguimiento.

Además, usando la información conjunta de ambos censos fue posible considerar la subcohorte formada por aquellas personas que refirieron una misma ocupación en los censos de 1960 y 70. Dado el bajo porcentaje de desempleo en Suecia entre 1960 y 1970 [Statistics Sweden, 1981], es posible asumir que dichas personas han estado expuestas al menos 10 años, lo cual supone una mayor especificidad en la definición de dicha variable.

En esta subcohorte, formada por el 40% de los hombres y el 22 % de las mujeres de la cohorte general, sin embargo, la edad media es algo superior y la distribución de las profesiones que la componen no es exactamente la misma que en la cohorte original: existe una cierta sobrerrepresentación de las profesiones con menor movilidad, y no incluye ocupaciones que no existían o eran infrecuentes en los años 60. Este efecto no es exactamente el mismo en ambos sexos, puesto que la incorporación de la mujer al mercado laboral ha sido más tardía. A pesar de estas limitaciones, la estimación del riesgo en esta subcohorte de trabajadores puede útil para confirmar o no los resultados obtenidos en la cohorte general.

La relación de los 10 grandes sectores previamente mencionados, con el número de trabajadores y trabajadoras incluidos en cada uno de ellos en el censo de 1970, y el número de sujetos en cada sector en la subcohorte formada por los individuos que declararon la misma ocupación en los censos de 1960 y 1970, se muestra en la tabla siguiente:

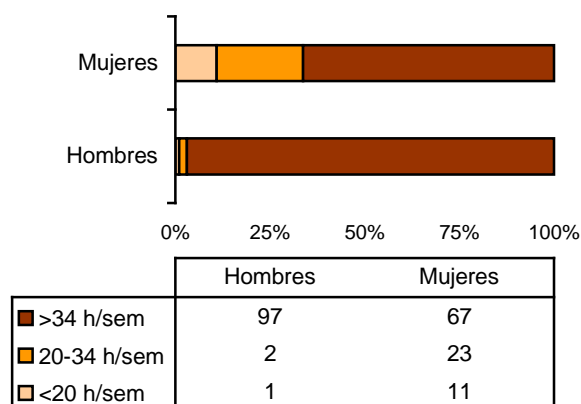
Tabla 3.1 Distribución de la cohorte de estudio y de la subcohorte 60-70 por sector ocupacional

SECTOR OCUPACIONAL		HOMBRES		MUJERES	
		Cohorte	Subcohorte	Cohorte	Subcohorte
Sector 0	Profesionales y técnicos	331.862	111.236	241.781	68.070
Sector I	Dirección y administración	61.969	18.689	11.223	1.108
Sector II	Contables y oficinistas	78.611	16.472	215.232	39.296
Sector III	Trabajo de ventas	136.916	45.799	133.657	42.297
Sector IV	Agricultura, silvicultura y pesca	74.902	131.694	50.834	5.928
Sector V	Minería y cantería	10.455	3.210	146	0
Sector VI	Transporte y comunicaciones	152.944	74.871	38.104	10.938
Sector VII	Grupo I de producción confección, calzado, madera, metal, electricidad, construcción	521.297	235.724	68.818	20.419
Sector VIII	Grupo II de producción imprenta, cerámica, alimentos, papel, caucho, otros productos químicos	219.488	76.917	52.878	9.549
Sector IX	Sector servicios	91.202	41.116	253.673	48.316
Total		1.890.497	755.728	1.101.669	245.921

Como se puede comprobar, la estructura laboral de la cohorte es diferente en hombres y mujeres. Aproximadamente el 40% de los varones trabajan en ocupaciones de los sectores de producción, frente a un 11-12% de las mujeres, tanto en la cohorte como en la subcohorte. En contraste, un tercio de las mujeres pertenecen a los sectores II y III, en donde se incluyen los trabajos administrativos y de ventas, y otro 25% al sector servicios, mientras que sólo un 13 % de los hombres declaran ocupaciones incluidas en cualquiera de ellos.

Otro aspecto relevante en nuestra población de estudio es la diferente distribución de los miembros de la cohorte según la duración de su jornada laboral en hombres y mujeres. Mientras que según la información declarada en el censo de 1970, casi la totalidad de los varones suecos ocupados realizaban jornadas semanales de más de 34 horas, en las mujeres esta proporción era sólo de un 67%, y hasta un 11 % de las mismas referían trabajar menos de 20 horas a la semana.

Figura 3.1: Estructura laboral en la cohorte de estudio. Distribución de la cohorte según la duración de la jornada laboral semanal declarada en el censo de 1970 por sexos

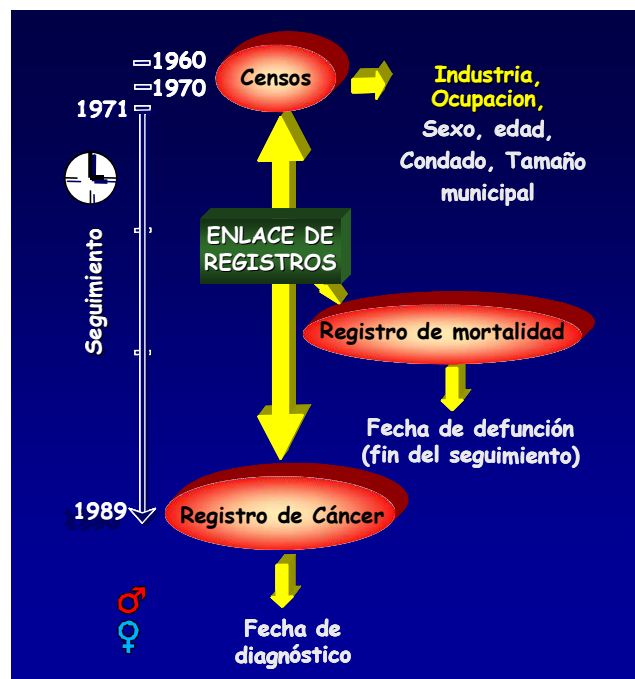


3.1.3 Seguimiento

El enlace de registros permitió seguir a las cohortes desde el inicio de 1971 hasta el final de 1989. La única causa de “abandono” de la cohorte considerada fue la muerte. Así, las personas que no fallecieron durante el seguimiento contribuyeron un total de 19 años en el cálculo de las personas-año. No se consideró, por falta de información, la posibilidad de personas emigradas fuera del país lo que produciría una ligera “sobre-estimación” de las personas-año acumuladas. Sin embargo, dicha sobre-estimación sería mínima teniendo en cuenta que la tasa anual de emigración de ciudadanos suecos durante el periodo de estudio fue muy baja, alrededor de un 1 por 1000. Esto daría una proporción máxima de emigrantes dentro de la cohorte de un 1,9% en los 19 años del estudio.

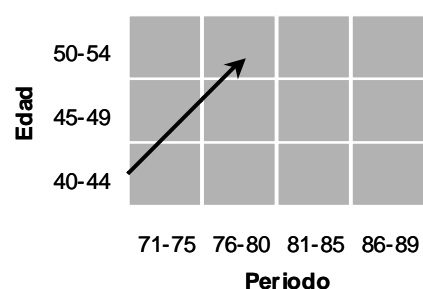
El registro de cáncer de Suecia considera como caso cualquier nuevo cáncer diagnosticado, aunque se produzca en una persona con un tumor previo (siempre que ambos tumores sean histológicamente distintos). El cálculo de personas-año fue realizado una única vez, para aplicar un mismo denominador a todos los tumores estudiados ((Pollán y Gustavsson, 1999). Por esta razón, dado que una persona diagnosticada de un tipo de tumor está todavía a riesgo de padecer otro tumor diferente, la fecha de diagnóstico del caso no fue considerada como final de seguimiento. Este procedimiento produce una ligerísima sobre-estimación del número de personas año, que, por otra parte está también presente cuando se utilizan cálculos poblacionales aproximados, como la utilización de la población a mitad de periodo, ya que en ningún caso se restan del denominador el número de casos declarados.

Figura 3.2. Seguimiento de la cohorte de estudio. Esquema resumen



Para el cálculo de las personas-año se ha tenido en cuenta la contribución individual de cada uno de los miembros de la cohorte. Para las variables fijas del estudio como son el sexo, la ocupación, y el condado de residencia los individuos de la cohorte contribuyen a una sola de sus categorías. Sin embargo, el tiempo de seguimiento de cada persona ha de ser repartido entre las distintas combinaciones formadas por las variables edad y el periodo por las que el individuo va pasando a lo largo del seguimiento. Por ejemplo, un trabajador que en el inicio del seguimiento tenía 43,5 años y que murió cuando tenía 54,3 contribuye al estudio con un total de 10,8 años que deben ser repartidos en los siguientes estratos:

- grupo de edad 40-44 y periodo 1971-1975: 1,5 años
- grupo de edad 45-49 y periodo 1971-1975: 3,5 años
- grupo de edad 45-49 y periodo 1976-1980: 1,5 años
- grupo de edad 50-54 y periodo 1976-1980: 3,5 años
- grupo de edad 50-54 y periodo 1981-1985: 0,8 años



Este reparto, efectuado mediante el algoritmo exacto de Clayton, había sido previamente realizado por Pollán y cols. para un trabajo sobre ocupación y cáncer general llevado a cabo con esta misma cohorte (Pollán y Gustavsson, 1999).

3.1.4 Variables del estudio

VARIABLE DEPENDIENTE:

La variable dependiente es la tasa específica de incidencia del tumor investigado para el estrato correspondiente (definido por el resto de variables incluidas en el estudio). La tasa es la razón entre el número de casos observados y el número de personas-año a riesgo. Para estimarla se calculan:

- a) El numerador, es decir, los melanomas cutáneos que constan en el registro. Para ello, como ya se ha indicado, se seleccionan los casos con el código 190 de la versión 7 de la CIE (Clasificación Internacional de Enfermedades), que es la que se ha usado en esta cohorte. Dicho código tiene, además un cuarto dígito que especifica la localización anatómica del tumor.
- b) El denominador, es decir, las personas-año, se han calculado por el método exacto, es decir, contabilizando la contribución de cada trabajador a cada uno de los estratos por los que va pasando a lo largo del seguimiento, siguiendo el algoritmo de Clayton (Breslow y Day, 1987).

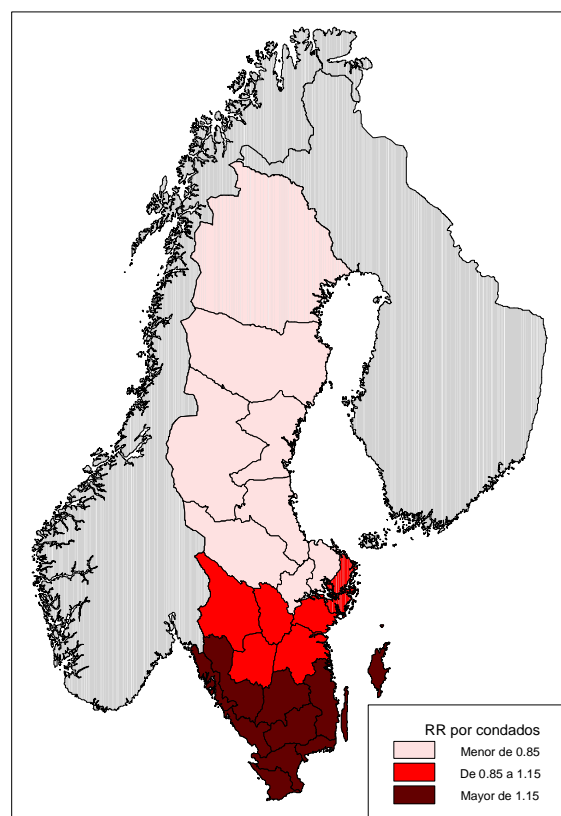
VARIABLES DE ESTRATIFICACIÓN FIJAS:

1. **El sexo:** el análisis se ha realizado de manera independiente en hombres y mujeres.
2. **La localización anatómica:** En este estudio se analizan los melanomas cutáneos en conjunto, pero también se estudian las localizaciones anatómicas de melanoma por separado como si fuesen tumores independientes. Se han usado cuatro categorías: a) cabeza y cuello, que agrupa cara, cráneo, orejas y cuello; b) tronco, que incluye también el abdomen; c) miembros superiores y d) miembros inferiores. Se ha optado por no desagregar más las localizaciones para disponer de suficientes casos para el análisis. La distribución original de los casos se muestra en el anexo II. Los melanomas con localizaciones múltiples o en los que no se especifica la localización sólo se han tenido en cuenta para el análisis global. Suponen un 0.7% y un 10.6% de los casos registrados en los hombres y un 0.4% y 9.8% de los casos en mujeres respectivamente

3. **El condado de residencia en 1970:** Suecia está dividida en 24 condados. Es importante la distribución de los riesgos en el país, ya que el patrón de presentación geográfico puede reflejar otros factores no incluidos entre los que se desean estudiar que podrían confundir los resultados. Sin embargo, la inclusión de esta variable en su forma original de forma categórica en los modelos resulta muy poco eficiente ya que obliga a incluir un número de variables dummy muy elevado.

Por este motivo, en una fase inicial se ha estimado el riesgo relativo en cada condado mediante un modelo de Poisson ajustado por sexo, edad, periodo, y sector ocupacional y usando como referencia la incidencia de la cohorte en conjunto. Los resultados de dicha estimación se muestran en la figura 3.3. A la vista de estos datos, los condados se agruparon finalmente de acuerdo con las estimaciones obtenidas en tres intervalos: RR menor de 0.85, entre 0,85 y 1.15 o mayor de 1.15.

Figura 3.3 Distribución de los riesgos relativos de desarrollar melanoma en la cohorte estudiada por condado de residencia



Como puede observarse, las tres áreas definidas tienen una clara distribución norte/sur, es decir, tienen una coherencia geográfica. Ya se ha descrito anteriormente la existencia de una asociación entre la latitud y el riesgo de padecer melanoma en Suecia, que se ha

achacado a diferencias en la exposición ambiental a rayos ultravioleta (Eklund y Malec, 1978). La inclusión de esta variable en los modelos multivariantes puede permitir, por tanto, controlar parcialmente por este factor. Se ha utilizado, por tanto, una clasificación geográfica común para ambos sexos para facilitar la comparación.

4. El **tamaño del municipio de residencia en 1970**: Esta variable define el grado de ruralidad o de desarrollo urbano del municipio donde reside cada trabajador. Se han descrito diferencias en la frecuencia del melanoma en relación a esta variable, siendo más frecuente en entorno urbano. Estas variaciones se han atribuido a diferencias en la frecuencia con la que sus habitantes viajan a los países del sur de Europa en sus vacaciones (Eklund y Malec, 1978). Para el análisis se han usado las siguientes categorías: menor de 2.000 habitantes, de 2.000 a 20.000, de 20.000 a 100.000 y más de 100.000 habitantes.

VARIABLES DE ESTRATIFICACIÓN CAMBIANTES EN EL TIEMPO:

1. La **edad**: definida en grupos de cinco años (25-29, 30-34, 35-39...)
2. El **periodo de seguimiento**: la incidencia de cáncer varía en el tiempo. En este estudio consideramos 4 periodos: 1971-1974, 1975-1979, 1980-1984 y 1985-1989.

Como ya se ha comentado al explicar el seguimiento de la cohorte, el cómputo exacto de personas-año fue efectuado en un trabajo anterior al presente estudio por M. Pollán combinando ambas variables, es decir, teniendo en cuenta el paso de cada trabajador por los estratos que son potencialmente variables (aquellos definidos por las variables cambiantes en el tiempo), mediante el algoritmo de Clayton (Breslow y Day, 1987).

VARIABLES RELACIONADAS CON LA EXPOSICIONES OCUPACIONALES

- a) La **ocupación**, definida en el censo de 1970

Las distintas ocupaciones están clasificadas según la Clasificación Sueca de Ocupaciones (Centre for Epidemiology, 1994), que es una variación de la Clasificación Internacional de Enfermedades Estándar, con un código jerárquico de 3 dígitos en el que el primero indica el sector ocupacional, el segundo el subsector y el tercero la ocupación dentro de este. La clasificación incluye 10 sectores (Profesionales, Directivos, Contabilidad y Administrativos, Ventas, Agricultura/Pesca/Bosques,

Minería, Transporte-Comunicaciones, Producción -I y II- y Servicios,) y recoge unas 317 ocupaciones, aunque sólo en 278 de ellas aparecen trabajadores en este censo.

La clasificación por sectores ocupacionales se ha usado como indicador de clase social para el análisis de la distribución de los riesgos por nivel socioeconómico en las distintas localizaciones anatómicas, y como variable de ajuste por clase social en los análisis de riesgo ocupacional y de riesgos asociados a la exposición a agentes externos. Para las estimaciones de riesgos por ocupación en 1970, se ha usado la clasificación a tres dígitos.

El uso de la ocupación referida en 1970 implica una baja precisión en la definición de los riesgos ocupacionales, ya que muchos trabajadores pueden estar sólo de forma esporádica en dicho puesto de trabajo. Por este motivo, y según se ha explicado anteriormente, se ha usado también la ocupación registrada en 1960 como herramienta para definir en cada ocupación un subgrupo de exposición más específica considerando los trabajadores que refirieron dicho empleo en ambos censos.

b) La **industria**, definida en el censo de 1970

Esta variable, codificada de acuerdo con la Clasificación Industrial Estándar de Actividades Económicas de 1969 de Suecia, que recoge 237 industrias diferentes, es necesaria para poder aplicar la matriz de exposición a químicos, ya que las categorías de exposición vienen definidas en función del cruce de las dos variables: ocupación e industria.

c) Las variables de exposición a **químicos**.

Esta información se obtiene de la aplicación de la matriz de ocupación-industria- exposición a químicos específicamente creada para esta cohorte. Esta matriz fue originalmente desarrollada para un estudio de cáncer de vejiga y exposiciones ocupacionales y posteriormente fue actualizada para el estudio de la exposición a potenciales carcinógenos en la población activa sueca (Plato y Steineck, 1993). Utiliza las mismas clasificaciones de ocupación e industria que figuran en el censo, es decir, la Clasificación Sueca de Ocupaciones, con 317 ocupaciones, y la Clasificación Industrial Estándar de Actividades Económicas de 1969 -(Nordisk Näringsgrens Register 1969), que recoge 237 industrias diferentes.

Para determinar qué combinaciones de ocupación e industria se incluirían en la matriz se seleccionó inicialmente una muestra representativa de la población sueca

ocupada en 1970, que incluía 378.091 sujetos (213.171 hombres y 164.920 mujeres), y finalmente se establecieron los criterios siguientes:

- cuando una ocupación tenía más de 500 personas, se evaluarían todas las combinaciones ocupación-industria en las que el número de sujetos superaba el 1% del total de sujetos de la ocupación
- En el caso de ocupaciones con menos de 500 trabajadores, se evaluarían todas las combinaciones ocupación-industria en las que el número de sujetos superaba el 5% del total de sujetos de la ocupación.

De esta forma, sólo quedaron sin evaluar aquellas celdillas en las que había muy pocos trabajadores. La matriz final permite clasificar aproximadamente al 90% de los sujetos ocupados incluidos en el censo.

Los compuestos químicos para los que se estimó la exposición fueron: asbesto, arsénico, cromo/níquel, mercurio, plomo, compuestos metálicos en general, aceites minerales, solventes, benceno, hidrocarburos aromáticos policíclicos, polvo textil y pesticidas y herbicidas.

Para cada una de las celdillas seleccionadas, dos higienistas suecos industriales con más de 30 años de experiencia estimaron la probabilidad de exposición de los trabajadores incluidos en la misma a cada uno de los compuestos en las fechas de inicio del seguimiento, es decir, alrededor de 1970. Para ello recurrieron a registros y medidas históricos, contactaron con sindicatos y empresas de los diferentes sectores industriales, y utilizaron informes, manuales y artículos científicos según fue preciso en cada caso. En un 10% de las ocupaciones la evaluación fue llevada a cabo por ambos higienistas, y la concordancia entre ellos fue cercana al 100%.

En la definición final de la matriz se fijó un dintel de exposición mínimo a considerar para cada agente –un 10% del límite de exposición laboral en vigor - threshold limit value-, y finalmente, se clasificó cada celdilla ocupación-industria para cada sustancia, según la proporción de trabajadores estimada que superaba dicho dintel, es decir, según su valor predictivo positivo estimado (Plato y Steineck, 1993), con tres posibles categorías de exposición:

- Probable: más del 66% de los sujetos están expuestos a más de un 10% del TLV para dicha sustancia

- Posible: entre un 10 y un 66% de los sujetos están expuestos a más de un 10% del TLV de la sustancia
- No expuesto: menos del 10% de los trabajadores están expuestos a más de un 10% del TLV del químico

Al evaluar la exposición a pesticidas para la JEM, las ocupaciones se clasificaron en dos categorías complementarias, teniendo en cuenta la existencia de dos patrones de uso de los mismos muy diferenciados: exposición a pesticidas en pico, que se corresponde con un uso intenso y breve, como el de los agricultores, que se exponen menos de 10 días al año, o el de horticultores, con exposiciones algo más prolongadas, y exposición crónica a pesticidas, que refleja un uso menos intenso pero más continuado, como el de los trabajadores de los museos, o empleados de empresas de desinsectación, con más de 200 días de contacto con estas sustancias.

La JEM incluía también al arsénico entre las sustancias evaluadas. Sin embargo, todas las tareas en las que se pudo constatar exposición a esta sustancia tenían además exposición a pesticidas en pico, probablemente debido al uso de pesticidas arsenicados. Tanto en el caso del arsénico como en el de la exposición a pesticidas en pico sólo había ocupaciones con exposición posible. Así pues, se consideró adecuado categorizar la exposición a pesticidas en 3 categorías:

- exposición a pesticidas crónicos (en este caso se acumularon posibles y probables);
- exposición a pesticidas en pico sin exposición a arsénico, y
- exposición a pico de pesticidas y arsénico.

3.1.5 Elección de la población de referencia

La estandarización indirecta es la técnica más ampliamente utilizada para ajustar las tasas en los estudios ocupacionales de cohortes. En estos estudios, la razón de incidencia estandarizada (SIR) o la razón de mortalidad estandarizada (SMR) se calculan dividiendo el número de casos observados entre el número de casos esperados teniendo en cuenta las tasas específicas de la población de referencia, que suele ser el total nacional o regional correspondiente. Si se utiliza la población general como referencia, puede ocurrir que la cohorte de estudio tenga una incidencia/mortalidad más baja que la esperada. Este fenómeno es consecuencia de sesgo de selección conocido como “sesgo del trabajador sano” (healthy worker effect), por el que los trabajadores activos tienen tasas de incidencia / mortalidad más

bajas que la población general, ya que los individuos enfermos o incapacitados tienen mayor probabilidad de estar excluidos del mercado laboral (Pearce y cols, 2007). Se ha planteado también que podría haber diferencias específicas de género en el efecto del trabajador sano (Baillargeon y cols, 1998). Este sesgo a su vez se divide en dos efectos (Li y Sung, 1999):

1- Efecto del “contratado sano”, por el que los individuos sanos tienen mayor probabilidad de encontrar empleo. Para evitar este sesgo de selección, en este estudio se ha utilizado como población de referencia el total de la población activa sueca del sexo correspondiente, presente en el censo de 1970. Se trata por tanto de un estándar interno, que representa la suma de todas las ocupaciones consideradas, por lo que la media ponderada (utilizando como factor de ponderación el número de trabajadores en cada ocupación) de las Razones Estandarizadas de Incidencia para las distintas ocupaciones es siempre igual a 1.

2- Efecto del “superviviente sano”, por el que las personas que permanecen en la cohorte se encuentran más sanas que las que la abandonan, ya que el hecho de abandonarla puede estar relacionado con el estado de salud. Para superar este problema se ha utilizado como fuentes de información sobre la cohorte los registros nacionales de cáncer y de mortalidad, los cuales localizan al trabajador enfermo independientemente de si pertenece o no a la población activa durante el periodo de seguimiento.

3.2 Análisis general

3.2.1 Factores generales

a) Análisis de las tasas de incidencia por grupos de edad

En una primera fase se han calculado, para sexo y en cada localización anatómica: a) las tasas específicas por edad; b) las tasas ajustadas, usando la población estándar europea, como población estándar, y c) la razón de tasas entre los sexos.

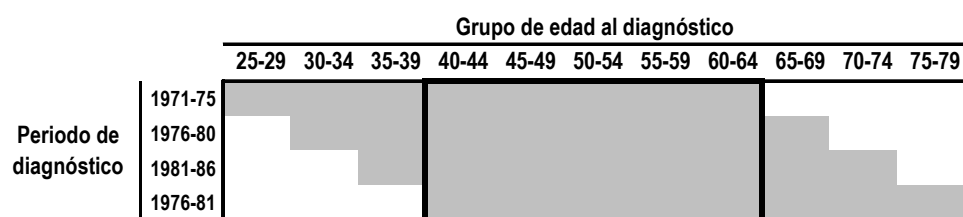
Para controlar el posible efecto confusor de efectos periodo o efectos cohorte, se han utilizado **modelos log-lineales multivariantes de Poisson de edad-periodo-cohorte**, que incluían además como variables de ajuste el área geográfica definida tal y como se ha explicado en el apartado anterior, el sector ocupacional como indicador de clase social, y el tamaño municipal para controlar el efecto de la ruralidad. Se han ajustado modelos

independientes para cada localización anatómica y sexo, que fueron utilizados para estimar tasas de incidencia específicas por grupos de edad ajustadas por estos factores.

Los modelos de edad-periodo-cohorte se utilizan de forma rutinaria en la epidemiología descriptiva para analizar las tendencias en la incidencia o en la mortalidad, estimando los efectos de cada uno de estos componentes en la evolución de las mismas. La dependencia lineal que existe entre la edad, el periodo y la cohorte implica que cualquier modelo que incluya los tres términos de forma simultánea puede tener infinitas soluciones; a este problema se le ha denominado problema de no identificabilidad (Clayton y Schiffers, 1987), y se han propuesto múltiples aproximaciones metodológicas para intentar solucionarlo. En este trabajo se ha utilizado una de las más habituales, la propuesta por DeCarli, que minimiza una función de penalización resultante de la suma de cuadrados de las diferencias entre los parámetros de cada uno de los posibles modelos de dos factores y el modelo que incluye los tres, ponderados por la deviance como medida de bondad de ajuste (DeCarli y La-Vecchia, 1987)

Un inconveniente de estos modelos es que precisa que ninguna de las tasas del modelo sea igual a cero, y en nuestro caso, al ser una cohorte fija, la población va envejeciendo quinquenio a quinquenio. Esto hace que sólo tengamos datos en los cuatro periodos del estudio en 6 grupos de edad (40-65 años), que son los únicos utilizables para este análisis.

Figura 3.4. Grupos de edad de la cohorte para el análisis con modelos de edad-periodo-cohorte



b) Otros factores de riesgo generales

En el estudio de los demás factores de riesgo generales de interés se usaron **modelos de regresión de Poisson**, considerando como variable dependiente las tasas específicas de incidencia estratificadas por las variables sector ocupacional, el tamaño municipal, el periodo de diagnóstico, el grupo de edad al diagnóstico y la distribución geográfica de los casos. Dentro de dicha tasa, la variabilidad aleatoria corresponde al numerador, que se modeliza usando la distribución de Poisson (variable de conteo), mientras

que el denominador es incluido en el modelo como offset, o factor de ponderación en el análisis.

3.2.2 Estudio de riesgos por ocupación

El análisis de los riesgos ocupacionales también se basa en modelos de Poisson pero con determinadas variaciones.

En una primera fase, para hombres y mujeres por separado, y para cada estrato formado por ocupación, industria, área geográfica y tamaño municipal se calcula el número observado y el esperado de casos, usando las tasas específicas por edad y periodo del total de la cohorte sueca del sexo correspondiente (población de referencia), por lo que los estimadores de riesgo estarán ajustados por edad y periodo. Posteriormente se calcula la razón de incidencia estandarizada (SIR) por ocupación, que no es más que la razón entre el número de casos observados de melanoma en cada ocupación y el número de casos esperados. Las razones de incidencia estandarizadas para las diferentes ocupaciones objeto de estudio se han calculado de la siguiente manera:

$$SIR = \frac{\sum_j \sum_i d_{ij}}{\sum_j \sum_i n_{ij} r_{ij}} * 100$$

d_{ij} = número de casos incidentes en la ocupación a estudio en el grupo de edad “i” y periodo “j”.

n_{ij} = número de personas-año aportadas a la cohorte por la ocupación a estudio en el grupo de edad “i” y periodo “j” .

r_{ij} = tasa de incidencia en la población de referencia para el grupo de edad “i” en el periodo “j”.

La estandarización indirecta es la estrategia de estandarización generalmente recomendada cuando se investigan enfermedades poco frecuentes. Sin embargo, hay que tener presente que desde el punto de vista estadístico, el SIR es una media ponderada de las razones de tasas de incidencia de la ocupación correspondiente y las de la cohorte general, es decir, el SIR representa una estimación global del incremento (o disminución) proporcional de la tasa de incidencia asociado a una determinada ocupación. Por ello, los SIRs no son estrictamente comparables entre sí.

Los modelos de Poisson modificados de acuerdo con la recomendación propuesta por Breslow (Breslow y Day, 1987) no modelizan las tasas de incidencia de la enfermedad, sino los SIR ya estandarizados por edad y periodo. Para ello se introducen como offset en el mismo los casos esperados, en lugar de las personas-año. Esto permite colapsar los diferentes estratos de edad y periodo, haciendo el análisis más eficiente.

En este apartado concreto la variable de interés es la ocupación. Para cada ocupación se construye una variable dicotómica que vale 1 en los trabajadores expuestos a dicha ocupación y 0 en el resto. El análisis se realiza de forma independiente para la cohorte global y para la subcohorte de expuestos en 1960 y 1970. Se incluyen además en los modelos, como posibles factores de confusión, el área geográfica y el tamaño municipal. Además, para poder controlar la posible influencia de las diferencias de clase social y poder adquisitivo entre las ocupaciones se ha optado por tomar como referencia para cada ocupación exclusivamente a los trabajadores pertenecientes a su propio sector (mismo primer dígito de la clasificación de ocupaciones).

La formulación matemática del modelo es la siguiente:

$$\ln(\mu_{kgh}) = \ln(E_{kgh}) + \beta_k * x_k + \sum \beta_g * z_g + \sum \beta_h * z_h$$

$$D_{kgh} \sim \text{Poisson}(\mu_{kgh})$$

Los estratos vienen definidos por las variables ocupación (k), área geográfica (g) y tamaño municipal (h).

Finalmente, para comparar el patrón de riesgo ocupacional en las diferentes zonas del cuerpo, se ha calculado el coeficiente de correlación de Spearman entre los logaritmos de los riesgos ocupacionales de cada localización anatómica.

3.2.3 Estudio de riesgos asociados a la exposición a químicos

Como en el análisis previo, se han utilizado **modelos modificados de Poisson**. En este caso se ha usando como referencia la cohorte completa y se han incluido como posibles variables de confusión el área geográfica y el tamaño municipal, y además el sector ocupacional, como variable indicadora de nivel socioeconómico. Sólo se disponía de información sobre industria en la ocupación de 1970, ya que el censo de 1960 usó una clasificación industrial diferente.

La variable de interés en este caso es la exposición a cada uno de las sustancias químicas. Las categorías de exposición se codifican como 0 (no expuesto), 1 (posiblemente expuesto) y 2 (probablemente expuesto).

3.3 El problema de las comparaciones múltiples

La explotación exhaustiva de grandes bases de datos, como la que se utiliza en este estudio, implica la realización de gran número de comparaciones, por lo que podríamos encontrar asociaciones falsamente significativas debidas al azar. Los test estadísticos juzgan la importancia de las diferencias encontradas en las comparaciones rechazadas. El error tipo I es el error que se comete cuando el investigador rechaza la hipótesis nula (H_0) siendo ésta verdadera en la población. Es equivalente a encontrar un resultado falso positivo. Por el contrario, el error tipo II se comete cuando el investigador no rechaza la hipótesis nula siendo ésta falsa en la población. Es equivalente a la probabilidad de encontrar de un resultado falso negativo. Usualmente se ha aceptado un margen de un 5% de probabilidad de cometer un error tipo I (α), lo que equivale a admitir encontrar 5 asociaciones falsamente significativas en cada 100 comparaciones realizadas. Si se realizan “n” comparaciones, la probabilidad de que al menos una de ellas sea considerada como estadísticamente significativa cuando no lo es sería igual a $1-(1-\alpha)^n$. Una regla aproximada consiste en considerar un α de $0.05/n$.

Desafortunadamente, dada la interdependencia del error tipo I y el error tipo II (considerar como nulas asociaciones realmente significativas), la penalización del error α admitido conlleva un simultáneo aumento del error tipo II. Si el número de comparaciones es muy grande, el α puede ser enormemente pequeño, impidiendo encontrar ningún resultado significativo. Por ello, desde un punto epidemiológico, esta solución ha sido muy criticada y desaconsejada. Rothman aboga por una solución a este problema menos basada en los números, afirmando que ninguna formula puede sustituir la evaluación crítica de cada observación encontrada, y rechazando la paradoja de tener que aplicar una penalización a los datos por disponer de más información (Rothman, 1990).

En ausencia de una solución alternativa unánimemente aceptada, en este trabajo hemos optado por valorar los RRs encontrados a la luz de una serie de factores:

1. La magnitud del riesgo en sí.
2. La consistencia de la asociación encontrada bajo los distintos análisis llevados a cabo.
3. Los resultados aportados por la subcohorte de personas que comunicaron dicha ocupación en ambos censos.

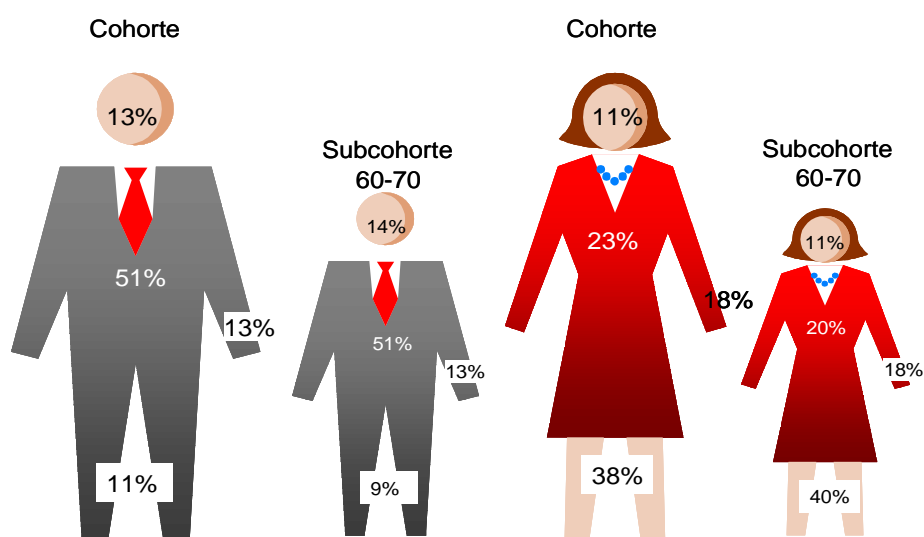
4. La plausibilidad biológica, siempre que exista información adicional en este sentido.

Además hemos optado por facilitar en una estimación del número de asociaciones esperadas debidas al azar en el análisis ocupacional, la parte del trabajo que más puede verse afectada por este problema, permitiendo de esta forma al lector recordar y valorar el número de asociaciones “espúreas” que pudiesen encontrarse.

4 RESULTADOS

Durante el seguimiento se registraron un total de 9.785 casos de melanoma en la cohorte global y 3.691 en la subcohorte que declaraba la misma ocupación en los censos de 1960 y 70. En general, la distribución anatómica de los tumores fue bastante similar en cohorte y subcohorte, como puede comprobarse en la figura 4.1.

Figura 4.1. Distribución de los casos de melanoma cutáneo por sexo y localización anatómica en la cohorte.



Al distribuirlos por sexos se observaba que, en los varones, el número de melanomas encontrado en la cohorte completa era de 6.187 y 2.816 en la subcohorte. La mayoría de los casos se localizaron en el tronco (51%), y un 13 % de los tumores se presentaron en miembros superiores y un porcentaje similar en cabeza y cuello. Sin embargo, la frecuencia de melanomas en miembros inferiores fue algo superior en la cohorte general (11% vs. 9%). El resto de los casos fueron tumores sin localización especificada y en menos de un 1% tumores de localización múltiple.

En las mujeres se encontraron 3.598 casos de melanoma cutáneo en la cohorte completa y 875 en la subcohorte. La distribución anatómica, como era de esperar, es muy diferente a la de los hombres. Los melanomas en miembros inferiores, los más habituales, fueron ligeramente más frecuentes en la subcohorte (40% vs. 38%) y los del tronco en la

cohorte (23% vs. 20%), mientras que los casos en cabeza y cuello y en miembros superiores representaron un 11 y un 18% respectivamente.

Como puede observarse en la tabla 4.1, globalmente la incidencia de melanoma en nuestra cohorte fue ligeramente superior en los varones. Las tasas ajustadas por edad, teniendo en cuenta todos los casos, fueron de 17,4 casos por 100.000 personas-año en los hombres y de 16,5 en las mujeres, con una razón de masculinidad de 1,05.

Tabla 4.1: Tasas de incidencia estandarizadas por edad en la cohorte. Casos*100.000 hab (población estandar europea)

	Hombres	Mujeres	Razón de masculinidad
Total	17,4	16,5	1,05
Cabeza y cuello	2,4	1,9	1,25
Tronco	8,8	3,7	2,26
Miembros superiores	2,1	2,8	0,74
Miembros inferiores	1,9	6,0	0,31

Las tasas por localización anatómica reflejan de forma clara la diferente presentación en ambos sexos. En cabeza y cuello, y sobre todo en torax, la incidencia es claramente más elevada en los hombres; por el contrario, en brazos y, de forma más evidente, en piernas, la tasa es muy superior en mujeres, con razones de masculinidad muy por debajo de la unidad.

4.1 Factores de riesgo generales

El análisis multivariante de la cohorte general para hombres y mujeres por localización anatómica para las variables generales seleccionadas permite profundizar en el estudio de este tumor cutáneo. Los factores que se pueden estudiar en nuestra cohorte son la edad en grupos quinquenales, la clase socioeconómica estimada mediante el sector ocupacional, la ruralidad, medida según el tamaño del municipio de residencia de los sujetos, el periodo de diagnóstico en periodos de 5 años y la zona geográfica de residencia, reclasificada en tres categorías como se ha explicado con detalle en el material y métodos.

4.1.1 Edad

El estudio de la distribución de la incidencia de melanoma cutáneo por edad en las diferentes localizaciones y la comparación de éstas entre hombres y mujeres merece una especial atención. La tabla 1 muestra, para cada una de las localizaciones anatómicas, las tasas específicas por grupo de edad y las tasas ajustadas por edad en hombres y en mujeres, junto con sus respectivas razones de masculinidad.

Tabla4.2. Incidencia de melanoma cutáneo por sexo y localización anatómica. Tasas específicas por grupos de edad y tasas ajustadas por edad con población estandar europea. Tasas en casos por 100.000 personas-año

Cabeza y cuello											
Tasas específicas por grupos de edad	Hombres					Mujeres					Razón de masculinidad
	Casos	Tasa	IC 95%			Casos	Tasa	IC 95%			
25-29	6	0,49	0,18	-	1,07	4	0,48	0,13	-	1,23	1,03
30-34	11	0,47	0,23	-	0,83	10	0,68	0,32	-	1,24	0,69
35-39	29	0,86	0,58	-	1,24	14	0,68	0,37	-	1,14	1,27
40-44	40	0,96	0,69	-	1,31	17	0,67	0,39	-	1,07	1,45
45-49	51	1,28	0,95	-	1,68	29	1,16	0,78	-	1,67	1,10
50-54	64	1,58	1,22	-	2,02	36	1,35	0,95	-	1,88	1,17
55-59	101	2,47	2,01	-	3,00	43	1,59	1,15	-	2,15	1,55
60-64	120	3,05	2,53	-	3,64	66	2,67	2,06	-	3,40	1,14
65-69	140	4,32	3,64	-	5,10	83	4,39	3,50	-	5,45	0,98
70-74	111	5,80	4,77	-	6,99	57	5,20	3,94	-	6,73	1,12
>=75	108	10,25	8,41	-	12,38	40	6,85	4,89	-	9,32	1,50
Tasa ajustada por edad	781	2,38	2,379	2,381	399	1,90	1,899	1,901		1,25	

Tronco											
Tasas específicas por grupos de edad	Hombres					Mujeres					Razón de masculinidad
	Casos	Tasa	IC 95%			Casos	Tasa	IC 95%			
25-29	20	1,65	1,01	-	2,54	16	1,92	1,10	-	3,12	0,86
30-34	59	2,50	1,90	-	3,22	40	2,71	1,93	-	3,69	0,92
35-39	136	4,05	3,40	-	4,79	60	2,92	2,23	-	3,75	1,39
40-44	239	5,76	5,06	-	6,54	115	4,51	3,72	-	5,41	1,28
45-49	337	8,46	7,58	-	9,41	120	4,82	3,99	-	5,76	1,76
50-54	417	10,29	9,32	-	11,33	123	4,63	3,85	-	5,52	2,22
55-59	486	11,88	10,84	-	12,98	114	4,22	3,48	-	5,07	2,81
60-64	517	13,12	12,01	-	14,30	114	4,61	3,80	-	5,54	2,85
65-69	480	14,83	13,53	-	16,21	68	3,60	2,80	-	4,56	4,12
70-74	296	15,47	13,76	-	17,33	38	3,47	2,45	-	4,76	4,46
>=75	177	16,81	14,42	-	19,47	24	4,11	2,63	-	6,11	4,09
Tasa ajustada por edad	3164	8,39	8,387	8,393	832	3,72	3,718	3,721		2,26	

Miembros superiores											
Tasas específicas por grupos de edad	Hombres					Mujeres					Razón de masculinidad
	Casos	Tasa	IC 95%			Casos	Tasa	IC 95%			
25-29	4	0,33	0,09	-	0,84	5	0,60	0,19	-	1,40	0,55
30-34	15	0,63	0,36	-	1,05	17	1,15	0,67	-	1,84	0,55
35-39	35	1,04	0,73	-	1,45	40	1,94	1,39	-	2,65	0,54
40-44	65	1,57	1,21	-	2,00	80	3,13	2,49	-	3,90	0,50
45-49	79	1,98	1,57	-	2,47	67	2,69	2,08	-	3,42	0,74
50-54	92	2,27	1,83	-	2,78	74	2,79	2,19	-	3,50	0,81
55-59	95	2,32	1,88	-	2,84	83	3,08	2,45	-	3,81	0,75
60-64	121	3,07	2,55	-	3,67	96	3,88	3,15	-	4,74	0,79
65-69	128	3,95	3,30	-	4,70	85	4,50	3,59	-	5,56	0,88
70-74	93	4,86	3,92	-	5,95	64	5,84	4,49	-	7,45	0,83
>=75	50	4,75	3,52	-	6,26	37	6,33	4,46	-	8,73	0,75
Tasa ajustada por edad	777	2,10	2,099	2,101	648	2,83	2,829	2,831		0,74	

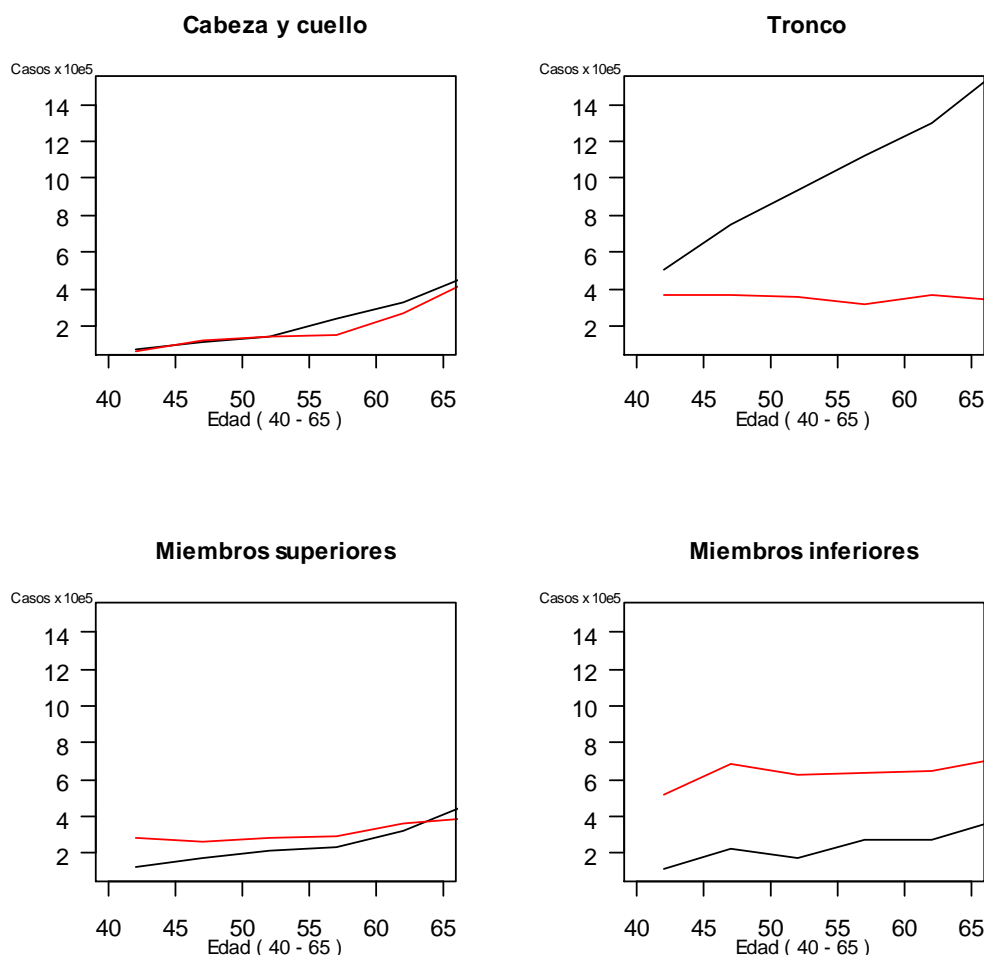
Tasas específicas por grupos de edad	Miembros inferiores										
	Hombres					Mujeres					Razón de masculinidad
	Casos	Tasa	IC 95%			Casos	Tasa	IC 95%			
25-29	5	0,41	0,13	-	0,96	13	1,56	0,83	-	2,67	0,26
30-34	25	1,06	0,68	-	1,56	58	3,93	2,98	-	5,07	0,27
35-39	46	1,37	1,00	-	1,83	100	4,86	3,96	-	5,91	0,28
40-44	64	1,54	1,19	-	1,97	156	6,11	5,19	-	7,15	0,25
45-49	102	2,56	2,09	-	3,11	185	7,43	6,40	-	8,58	0,34
50-54	68	1,68	1,30	-	2,13	179	6,74	5,79	-	7,80	0,25
55-59	91	2,22	1,79	-	2,73	194	7,19	6,21	-	8,27	0,31
60-64	84	2,13	1,70	-	2,64	183	7,40	6,37	-	8,56	0,29
65-69	96	2,97	2,40	-	3,62	153	8,10	6,87	-	9,49	0,37
70-74	75	3,92	3,08	-	4,91	83	7,57	6,03	-	9,38	0,52
>=75	42	3,99	3,52	-	6,60	49	8,39	6,21	-	11,09	0,48
Tasa ajustada por edad	698	1,89	1,889	1,891	1353	6,04	6,037	6,042		0,31	

Como puede observarse, en cabeza y cuello el riesgo aumenta exponencialmente con la edad en ambos sexos. En el caso de los brazos, la tendencia es similar, aunque algo menos marcada. Sin embargo, lo que más llama la atención con respecto a la distribución por edad es la diferencia que existe entre hombres y mujeres en el tórax. Las tasas específicas son parecidas en ambos sexos hasta aproximadamente los 40-45 años de edad, pero a partir de este punto presentan tendencias divergentes. Mientras que las tasas de incidencia en los hombres a partir de este grupo de edad aumentan un 15% por grupo de edad (IC95%: 13 a 17), en las mujeres permanecen básicamente estables desde los 40 años (-0,04%; IC 95%: -0,08 a 0,00). Esta divergencia se manifiesta más claramente al fijarse en la razón de masculinidad por grupos de edad en esta localización anatómica; que, como puede observarse, se multiplica casi por 5 si comparamos grupos jóvenes con los de edades más avanzadas. En las demás localizaciones sólo se observan pequeñas variaciones en este indicador con la edad. Los miembros inferiores muestran un patrón intermedio: todos los grupos de edad presentan tasas superiores en mujeres, y una evolución de riesgos similar a la edad hasta los 50 años; a partir de este grupo de edad, los riesgos en mujeres permanecen estables mientras que en el grupo de edad más avanzada se observa un repunte en los varones.

Dado que una de las posibles explicaciones plausibles de las diferencias encontradas entre los sexos en el tronco es el cambio en el patrón –y zona corporal- de exposición solar entre las cohortes de mayor edad y las cohortes más jóvenes de mujeres, se ha optado por ajustar un modelo de Poisson edad-periodo-cohorte, que incluye además otros posibles factores de confusión como la zona geográfica, la ruralidad o el nivel socioeconómico como estimadores indirectos de exposición solar. Las tasas específicas para cada grupo de edad

en hombres y mujeres para cada localización anatómica predichas por este modelo se representan en la figura 4.1

Figura 4.2 Tasas específicas por edad en las diferentes localizaciones anatómicas predichas por los modelos de Poisson de edad-periodo-cohorte, ajustados por tamaño municipal, zona geográfica y nivel socioeconómico. Las líneas en negro corresponden a hombres y las líneas rojas a mujeres



Esta representación gráfica del efecto edad extraído de los modelos edad-periodo-cohorte muestra que la incidencia se comporta de forma muy similar en hombres y mujeres con respecto a la edad en todas las localizaciones estudiadas excepto en el tronco, donde se refleja la misma divergencia antes apuntada, lo que permite descartar que estas diferencias entre hombres y mujeres en tórax se atribuyan a efectos cohorte.

4.1.2 Clase socioeconómica

El estudio de los riesgos por clase social muestra también divergencias entre hombres y mujeres, y entre las localizaciones anatómicas de la lesión. La tabla siguiente presenta los

estimadores de riesgo para los sectores ocupacionales ajustados por edad, periodo, ruralidad y zona geográfica

Tabla 4.3 Riesgo de desarrollar melanoma para cada sector ocupacional, por sexo y localización anatómica

Sector ocupacional**	P-año	Todos los casos			Cabeza y cuello			Tronco			Miembros superiores			Miembros inferiores			
		C	RR	IC 95%	C	RR	IC 95%	C	RR	IC 95%	C	RR	IC 95%	C	RR	IC 95%	
Hombres																	
0 Profesionales y técnicos	6207331	1403	1,16	1,10 - 1,23	142	1,09	0,91 - 1,29	720	1,16	1,08 - 1,26	189	1,22	1,05 - 1,42	164	1,12	0,95 - 1,31	
I Dirección/Administración	1130346	333	1,27	1,15 - 1,41	31	1,02	0,74 - 1,40	166	1,23	1,07 - 1,42	47	1,41	1,09 - 1,84	43	1,44	1,09 - 1,89	
II Contables y oficinistas	1490061	351	1,14	1,03 - 1,25	34	0,96	0,71 - 1,31	188	1,19	1,05 - 1,36	46	1,17	0,89 - 1,52	45	1,22	0,93 - 1,60	
III Ventas	2542799	576	1,10	1,02 - 1,19	67	1,14	0,91 - 1,43	311	1,16	1,04 - 1,29	72	1,07	0,86 - 1,34	64	1,03	0,82 - 1,29	
IV Agricult/Pesca/Silvicultura	3303350	504	0,77	0,70 - 0,85	98	0,99	0,79 - 1,24	217	0,67	0,59 - 0,77	64	0,79	0,61 - 1,02	48	0,73	0,55 - 0,98	
VI Transporte& comunicación	2849849	488	0,88	0,81 - 0,95	54	0,85	0,66 - 1,09	275	0,97	0,86 - 1,08	57	0,80	0,63 - 1,02	52	0,79	0,62 - 1,02	
V-VII-VIII Producción/minería	14135070	2167	0,78	0,74 - 0,82	309	0,90	0,79 - 1,03	1107	0,79	0,74 - 0,84	255	0,71	0,62 - 0,82	231	0,71	0,61 - 0,82	
IX Servicios y militares	1700362	365	1,02	0,93 - 1,12	46	1,08	0,83 - 1,42	180	0,99	0,87 - 1,13	47	1,03	0,79 - 1,34	51	1,21	0,94 - 1,56	
Mujeres																	
0 Profesionales y técnicas	4774089	858	1,10	1,02 - 1,19	68	0,86	0,66 - 1,11	221	1,27	1,06 - 1,52	156	1,12	0,94 - 1,34	328	1,11	0,97 - 1,26	
I Dirección/Administración	211219	39	1,03	0,78 - 1,36	4	0,92	0,39 - 2,20	5	0,63	0,29 - 1,36	14	2,02	1,26 - 3,23	14	0,98	0,62 - 1,56	
II Contables y oficinistas	4333725	799	1,12	1,03 - 1,22	58	0,83	0,63 - 1,10	197	1,23	1,02 - 1,48	154	1,22	1,02 - 1,47	309	1,13	0,98 - 1,29	
III Ventas	2589201	467	1,00	0,91 - 1,10	50	0,90	0,67 - 1,20	108	1,11	0,90 - 1,37	84	0,97	0,78 - 1,20	181	1,03	0,88 - 1,20	
IV Agricult/Pesca/Silvicultura	968652	173	0,98	0,84 - 1,15	33	1,32	0,90 - 1,94	40	1,19	0,86 - 1,65	33	0,89	0,63 - 1,25	53	0,86	0,66 - 1,13	
VI Transporte& comunicación	7404688	142	1,12	0,96 - 1,31	18	1,37	0,89 - 2,11	26	0,94	0,65 - 1,34	18	0,79	0,52 - 1,19	66	1,37	1,09 - 1,72	
V-VII-VIII Producción/minería	2345706	381	0,86	0,77 - 0,95	52	0,94	0,71 - 1,26	89	0,99	0,79 - 1,24	57	0,68	0,53 - 0,88	137	0,83	0,70 - 0,98	
IX Servicios y militares	4845690	739	0,84	0,77 - 0,91	116	0,99	0,79 - 1,24	146	0,83	0,68 - 1,01	132	0,79	0,65 - 0,95	265	0,82	0,71 - 0,94	

Para los melanomas en conjunto existe una evidente gradación del riesgo en los varones, con excesos de riesgo en los sectores 0-III (trabajadores no manuales), riesgos menores de uno en los sectores productivos, agricultura, minería (sectores V-VII-VIII) y transporte (sector VI), y una situación intermedia para el sector servicios (sector IX). Esta relación no es tan clara en el caso de las mujeres; sólo las profesionales (sector 0) y las contables y oficinistas (sector II) presentaron mayor riesgo de melanoma cutáneo y había menor riesgo en los sectores productivos (VII-VIII) y de servicios (sector IX).

.Al centrarse en los riesgos para las diferentes localizaciones, el resultado más llamativo es la uniformidad de riesgos por clase social que se observa en ambos sexos en los melanomas de cabeza y cuello. En general los estimadores de riesgo en hombres y mujeres no son muy diferentes, excepto quizás en el sector servicios, con defectos de riesgo significativos en miembros superiores e inferiores en mujeres y estimadores cercanos o superiores a 1 en varones, y también en el sector transportes y comunicaciones en miembros inferiores, con excesos en mujeres y RR inferior a uno en hombres.

Hay que tener presente que la composición del sector IX es claramente diferente entre hombres y mujeres. En varones, más de dos tercios de los sujetos en este sector trabajan en protección civil -bomberos, policías, etc-, en las fuerzas armadas o como empleados de mantenimiento de fincas urbanas y porteros, dibujando un grupo heterogéneo al que es

complejo adscribir clase social. Por el contrario casi el 70% de las mujeres en este grupo trabajan en trabajo doméstico o similar, es decir, son mayoritariamente empleos con bajo nivel socioeconómico.

4.1.3 Ruralidad

Los estimadores de riesgo correspondientes a los estratos de tamaño municipal predefinidos, ajustados por edad, periodo, sector ocupacional y zona geográfica se muestran en la tabla siguiente.

Tabla 4.4 Riesgo de desarrollar melanoma por tamaño del municipio de residencia, sexo y localización anatómica

Tamaño municipal	Todos los casos				Cabeza y cuello				Tronco				Miembros superiores				Miembros inferiores			
	P-año	C	RR	IC 95%	C	RR	IC 95%	C	RR	IC 95%	C	RR	IC 95%	C	RR	IC 95%	C	RR	IC 95%	
Hombres																				
Menos de 2000*	9949869	1463	1,00		243	1,00		709	1,00		177	1,00		140	1,00					
2000-10000	8178533	1415	1,17	1,08 - 1,27	164	0,96	0,77 - 1,19	724	1,17	1,05 - 1,31	187	1,27	1,02 - 1,59	173	1,43	1,13 - 1,82				
10000-50000	8382606	1698	1,37	1,26 - 1,48	199	1,14	0,93 - 1,41	869	1,38	1,24 - 1,53	214	1,41	1,13 - 1,76	201	1,61	1,27 - 2,04				
Más de 50000	6848160	1611	1,31	1,21 - 1,42	175	1,02	0,82 - 1,28	862	1,34	1,20 - 1,50	199	1,31	1,04 - 1,65	184	1,53	1,20 - 1,96				
Mujeres																				
Menos de 2000*	4442561	707	1,00		97	1,00		160	1,00		138	1,00		242	1,00					
2000-10000	4995511	832	1,08	0,97 - 1,20	95	1,09	0,80 - 1,49	198	1,11	0,89 - 1,39	145	0,95	0,74 - 1,22	309	1,13	0,94 - 1,35				
10000-50000	5850561	1010	1,14	1,03 - 1,27	109	1,07	0,79 - 1,45	235	1,16	0,93 - 1,44	168	0,95	0,75 - 1,22	381	1,24	1,04 - 1,47				
Más de 50000	5520117	1049	1,07	0,96 - 1,19	98	0,80	0,58 - 1,10	239	1,13	0,90 - 1,42	197	0,98	0,77 - 1,26	421	1,23	1,03 - 1,46				

En los hombres se observa, en general, un cierto incremento del riesgo con el tamaño del municipio hasta los 10.000 habitantes. En las mujeres este gradiente parece observarse sólo en los miembros inferiores. De nuevo es interesante remarcar la ausencia de gradación de riesgo por tamaño municipal en ambos sexos en los melanomas de cabeza y cuello.

4.1.4 Periodo de diagnóstico

Al estudiar la evolución de los riesgos con respecto al periodo de diagnóstico, obtenidos a partir del mismo modelo multivariante, los resultados son los siguientes:

Tabla 4.5 Riesgo de desarrollar melanoma por periodo de diagnóstico del caso, por sexo y localización anatómica

Periodo	Todos los casos				Cabeza y cuello				Tronco				Miembros superiores				Miembros inferiores			
	P-año	C	RR	IC 95%	C	RR	IC 95%	C	RR	IC 95%	C	RR	IC 95%	C	RR	IC 95%	C	RR	IC 95%	
Hombres																				
71-75*	9427792	957	1,00		112	1,00		498	1,00		104	1,00		113	1,00					
76-80	9074851	1406	1,29	1,19 - 1,40	177	1,30	1,02 - 1,65	728	1,30	1,16 - 1,46	164	1,36	1,06 - 1,75	159	1,26	0,98 - 1,61				
81-85	8554414	1935	1,64	1,51 - 1,78	247	1,47	1,16 - 1,87	997	1,67	1,50 - 1,87	231	1,78	1,40 - 2,27	228	1,74	1,37 - 2,20				
86-90	6302111	1889	1,94	1,78 - 2,11	245	1,62	1,27 - 2,07	941	1,94	1,73 - 2,18	278	2,63	2,07 - 3,34	198	1,88	1,46 - 2,40				
Mujeres																				
71-75*	5667927	579	1,00		52	1,00		141	1,00		104	1,00		228	1,00					
76-80	5574805	923	1,44	1,30 - 1,60	108	1,63	1,15 - 2,29	222	1,57	1,26 - 1,95	133	1,10	0,84 - 1,42	355	1,41	1,19 - 1,67				
81-85	5430502	1068	1,57	1,41 - 1,75	120	1,43	1,01 - 2,03	242	1,74	1,39 - 2,17	204	1,49	1,16 - 1,91	385	1,49	1,26 - 1,77				
86-90	4135515	1028	1,84	1,65 - 2,06	119	1,48	1,03 - 2,13	227	2,08	1,65 - 2,62	207	1,77	1,37 - 2,29	385	1,87	1,57 - 2,23				

Se observa un claro aumento del riesgo en el tiempo en todas las localizaciones anatómicas, más acusado en miembros superiores en varones, algo más suave en el caso de las mujeres y con la excepción de los tumores de cabeza y cuello femeninos, que parecen estables desde 1975-80.

4.1.5 Zona geográfica

Finalmente, se muestran los riesgos relativos correspondientes a las tres zonas geográficas establecidas.

Tabla 4.6 Riesgo de desarrollar melanoma por zona geográfica a la que pertenece el condado de residencia del caso, por sexo y localización anatómica

Zona Geográfica	P-año	Todos los casos				Cabeza y cuello				Tronco				Miembros superiores				Miembros inferiores			
		C	RR	IC	95%	C	RR	IC	95%	C	RR	IC	95%	C	RR	IC	95%	C	RR	IC	95%
Hombres																					
Zona norte	7937136	930	0,68	0,63	- 0,74	130	0,74	0,60	- 0,93	415	0,58	0,52	- 0,65	112	0,66	0,52	- 0,82	111	0,74	0,59	- 0,94
Zona central*	12016038	2304	1,00			269	1,00			1214	1,00			287	1,00			260	1,00		
Zona sur	13405994	2953	1,24	1,17	- 1,31	328	1,28	1,09	- 1,50	1535	1,23	1,14	- 1,32	378	1,28	1,09	- 1,49	327	1,25	1,06	- 1,47
Mujeres																					
Zona norte	4429700	485	0,67	0,60	- 0,75	59	0,62	0,45	- 0,85	122	0,72	0,58	- 0,89	88	0,71	0,55	- 0,92	163	0,64	0,54	- 0,78
Zona central*	8081657	1357	1,00			161	1,00			316	1,00			241	1,00			493	1,00		
Zona sur	8297394	1756	1,30	1,21	- 1,40	179	1,03	0,82	- 1,28	394	1,24	1,07	- 1,45	319	1,36	1,15	- 1,62	697	1,46	1,30	- 1,65

El ya mencionado gradiente de riesgo norte-sur que existe en Suecia es patente en ambos sexos y en todas las localizaciones anatómicas.

4.2 Riesgos por ocupación

Tras estudiar la distribución de riesgos ocupacionales como un indicador indirecto del nivel socioeconómico de los sujetos, el siguiente objetivo del estudio se centra en la evaluación de los riesgos asociados a las diferentes ocupaciones. Como ya se especificó en el apartado correspondiente del capítulo de material y métodos, se ha decidido incluir como referencia para cada ocupación el resto de ocupaciones pertenecientes al mismo sector ocupacional para que la comparación se hiciese con un grupo más similar en cuanto a su nivel socioeconómico.

Los resultados de hombres y de mujeres se muestran separadamente. Como el análisis de la subcohorte es un análisis complementario al de la cohorte global, tanto en hombres como en mujeres los resultados de ambos análisis se presentan y comentan de forma conjunta.

Se han seleccionado para su inclusión en las tablas todas aquellas ocupaciones en cada sexo que cumplen uno de los siguientes criterios, a) tener un mínimo de tres casos y $RR > 1,5$ en el análisis con todos los casos de melanoma, o b) tener al menos 3 casos y $RR > 2$ en alguna de las localizaciones específicas.

En ninguno de los casos se ha tenido en cuenta la significación estadística, y para permitir comparar los resultados entre todas las localizaciones, ambas tablas incluyen todos aquellos empleos que cumplen al menos uno de los criterios mencionados, con una excepción: aquellas ocupaciones en las que ninguna localización anatómica cuenta con más de tres casos sólo se recogen en la tabla I. Se ha decidido establecer un punto de corte en los RR más elevado para el análisis de las zonas del cuerpo debido a que es esperable obtener riesgos más elevados debido al menor número de casos.

La tabla 4.7 presenta las estimaciones de las asociaciones que se esperarían por azar, las encontradas y las que superan el dintel establecido para poder valorar adecuadamente las asociaciones ocupacionales que se muestran en el subapartado siguiente.

Tabla 4.7 Estimación de asociaciones observadas y esperadas por azar en cada localización anatómica

		Total casos				Cabeza y cuello				Tronco				Miembros superiores				Miembros inferiores			
		Total	Ex	Ob	Sel	Total	Ex	Ob	Sel	Total	Ex	Ob	Sel	Total	Ex	Ob	Sel	Total	Ex	Ob	Sel
Hombres	Cohort	194	4,9	21	12	77	1,9	13	10	157	3,9	14	8	83	2,1	7	6	82	2,1	4	4
	Subcoh.	139	3,5	16	13	39	1,0	4	3	106	2,7	8	4	41	1,0	5	5	33	0,8	1	1
Mujeres	Cohort	112	2,8	11	8	30	0,8	1	0	62	1,6	5	3	43	1,1	3	2	74	1,9	5	5
	Subcoh.	49	1,2	3	3	8	0,2	1	1	8	0,2	1	1	8	0,2	2	2	18	0,4	1	1

- Total = número de ocupaciones con más de 3 casos, es decir, número de comparaciones realizadas
- Ex = número de asociaciones significativas esperadas ($RRs > 1$) para 2 colas y $\alpha=0,05$
- Ob = número of asociaciones significativas encontradas en este trabajo ($RRs > 1$);
- Sel = número of asociaciones significativas encontradas en las que además el RR superaba el dintel establecido (1,5 para todos los casos y 2 para las localizaciones anatómicas específicas).

4.2.1 Hombres

En la tabla 4.8 se muestran los RR intrasectoriales ajustados por edad, periodo, tamaño municipal y distribución geográfica para todos los melanomas de la cohorte y subcohorte,

Resultados

Las ocupaciones con exceso de riesgo estadísticamente significativo se muestran en negrita en la tabla, y se indica mediante sombreado, además, aquellas que superan el dintel de riesgo establecido.

Tabla 4.8 Melanoma en hombres. Riesgos relativos por ocupación ajustados por edad, periodo, ruralidad y zona geográfica, y tomando como referencia para cada una el sector ocupacional al que pertenece

Ocupaciones	Cohorte Completa				Subcohorte 60-70			
	C	RR	IC 95%		C	RR	IC 95%	
* SECTOR 0: Profesionales y técnicos								
005 Ingenieros y técnicos de metalurgia y minas	23	0,96	0,64 - 1,46		10	1,28	0,68 - 2,40	
011 Químicos	13	1,00	0,58 - 1,72		6	1,46	0,65 - 3,26	
012 Físicos	7	0,71	0,34 - 1,49		2	1,19	0,30 - 4,76	
021 Veterinarios	6	1,94	0,87 - 4,34		5	2,16	0,90 - 5,21	
023 Ingenieros agrónomos	10	1,32	0,71 - 2,46		7	2,02	0,96 - 4,27	
024 Ingenieros de montes	6	1,62	0,73 - 3,62		2	1,38	0,34 - 5,55	
032 Dentistas	26	1,50	1,02 - 2,21		22	1,55	1,01 - 2,37	
045 Técnicos sanitarios	12	1,09	0,62 - 1,92		3	0,98	0,31 - 3,04	
047 Fisioterapeutas, técnicos de terapia ocupacional	6	1,62	0,73 - 3,61		4	4,21	1,58 - 11,26	
050 Rectores, directores de centros educativos	19	0,98	0,62 - 1,54		7	1,12	0,53 - 2,37	
051 Profesores universitarios y de escuelas superiores	39	1,51	1,10 - 2,08		8	1,22	0,60 - 2,45	
052 Profesores de nivel medio	79	1,25	1,00 - 1,57		25	1,02	0,69 - 1,53	
054 Profesores de pintura, música o educación física	18	0,75	0,47 - 1,19		12	0,92	0,52 - 1,63	
057 Asesores de métodos educativos	15	1,21	0,73 - 2,01		0			
061 Sacerdotes, pastores	27	1,35	0,92 - 1,99		22	1,37	0,89 - 2,11	
071 Jueces y otros abogados en los tribunales	10	1,40	0,75 - 2,61		7	1,57	0,75 - 3,32	
073 Abogados con práctica privada	9	1,51	0,79 - 2,91		6	1,34	0,60 - 3,01	
074 Asesores jurídicos en empresas y organizaciones	6	1,63	0,73 - 3,63		2	1,73	0,43 - 6,95	
085 Periodistas, editores	30	1,27	0,89 - 1,83		17	1,28	0,79 - 2,08	
087 Músicos y compositores	14	1,45	0,86 - 2,46		12	1,96	1,11 - 3,48	
092 Trabajadores sociales	22	1,43	0,94 - 2,17		6	1,81	0,81 - 4,05	
093 Bibliotecarios, archiveros y conservadores de museo	10	1,04	0,56 - 1,94		8	2,65	1,32 - 5,33	
*SECTOR I: Dirección/Administración								
111 Directores generales de empresa	121	1,04	0,83 - 1,30		59	1,17	0,82 - 1,68	
*SECTOR II: Contables y oficinistas								
203 Cajeros de bancos	3	2,30	0,74 - 7,17		1			
290 Administrativos, secretarías, tipistas y similares	15	1,39	0,83 - 2,33		3	2,49	0,79 - 7,92	
292 Empleados de banca	23	1,21	0,79 - 1,85		8	1,41	0,68 - 2,95	
294 Agentes de transporte y agentes marítimos	33	1,79	1,25 - 2,56		13	1,97	1,13 - 3,44	
296 Tasadores de seguros	20	1,48	0,94 - 2,32		9	1,88	0,92 - 3,82	
*SECTOR III: Ventas								
311 Representantes y agentes de seguros	16	1,57	0,95 - 2,58		10	2,07	1,09 - 3,91	
313 Publicistas	24	1,07	0,71 - 1,62		8	1,74	0,85 - 3,54	
331 Agentes de compra-venta y tratantes	214	1,20	1,01 - 1,43		59	1,17	0,86 - 1,59	
*SECTOR IV: Agricultura/Pesca/Silvicultura								
401 Empresarios agrícolas, hortícolas o forestales	315	1,32	1,08 - 1,61		252	1,33	1,03 - 1,72	
403 Capataces y supervisores forestales	16	0,98	0,59 - 1,63		11	1,10	0,59 - 2,04	
431 Pescadores	10	0,72	0,38 - 1,35		8	0,68	0,34 - 1,39	
*SECTOR V: Minería								
502 Perforadores de pozos y sondistas	6	3,64	1,35 - 9,82		2	3,60	0,65 - 20,03	
*SECTOR VI: Transporte y comunicaciones								
601 Oficiales navales	15	1,26	0,75 - 2,12		8	1,06	0,52 - 2,15	
611 Tripulación de barco	10	0,98	0,52 - 1,83		3	0,70	0,22 - 2,18	
621 Pilotos aéreos, oficiales de vuelo e ingenieros aeronáuticos	6	1,83	0,82 - 4,11		4	1,94	0,72 - 5,26	
641 Jefes portuarios	6	2,70	1,20 - 6,04		2	2,59	0,64 - 10,43	
644 Supervisores tráfico carretera	17	1,13	0,69 - 1,83		2	0,68	0,17 - 2,76	
651 Oficinistas de correos	20	1,60	1,02 - 2,51		10	2,08	1,10 - 3,91	

Ocupaciones	Cohorte Completa				Subcohorte 60-70			
	C	RR	IC 95%		C	RR	IC 95%	
655 Operadores de telégrafo y radio	4	1,52	0,57	- 4,07	3	1,93	0,62	- 6,02
671 Fareros, escluseros y operarios de transporte marítimo	25	1,05	0,70	- 1,58	5	1,29	0,53	- 3,14
*SECTORES VII-VIII: Producción								
701 Hilanderos, tejedores, y teñidores	27	1,37	0,94	- 2,01	19	1,40	0,89	- 2,22
711 Sastres y modistas	6	1,03	0,46	- 2,30	4	0,84	0,32	- 2,25
712 Peleteros	9	3,49	1,81	- 6,73	7	3,41	1,62	- 7,18
715 Diseñadores y cortadores de patrones	11	2,05	1,13	- 3,71	6	1,70	0,76	- 3,80
726 Fabricantes de productos de cuero	5	1,74	0,72	- 4,19	4	2,48	0,93	- 6,62
731 Trabajadores en hornos metalúrgicos	16	1,01	0,62	- 1,66	7	1,32	0,62	- 2,78
733 Laminadores de metales	12	1,37	0,77	- 2,42	5	1,72	0,71	- 4,16
735 Herreros y forjadores	22	1,32	0,87	- 2,01	11	1,20	0,66	- 2,18
738 Otro trabajo del procesamiento del metal	10	1,51	0,81	- 2,82	3	2,11	0,68	- 6,56
741 Fabricantes de aparatos de precisión	17	1,11	0,69	- 1,79	6	1,26	0,56	- 2,81
743 Ópticos	5	1,85	0,77	- 4,46	1			
744 Técnicos dentales	6	1,47	0,66	- 3,27	6	1,63	0,73	- 3,63
756 Forjadores y ajustadores de metales de la construcción	20	0,92	0,59	- 1,43	8	0,82	0,41	- 1,64
758 Otro trabajo de maquinaria y construcción con metal	39	0,88	0,64	- 1,20	13	1,08	0,62	- 1,86
761 Ensambladores e instaladores de líneas eléctricas	129	1,37	1,15	- 1,64	92	1,50	1,21	- 1,86
766 Instaladores y reparadores de teléfono y telégrafo	20	1,56	1,00	- 2,42	2	1,30	0,32	- 5,20
768 Otro trabajo eléctrico y electrónico	13	1,08	0,63	- 1,87	2	0,92	0,23	- 3,69
794 Aisladores	5	1,29	0,54	- 3,11	4	2,10	0,79	- 5,60
798 Otro trabajo del ladrillo y cemento	27	1,20	0,82	- 1,75	6	1,25	0,56	- 2,80
801 Tipógrafos, litógrafos	69	1,40	1,10	- 1,78	52	1,37	1,03	- 1,81
811 Sopladores, moldeadores y cortadores de vidrio	6	1,55	0,69	- 3,45	2	0,93	0,23	- 3,71
813 Trabajadores de hornos de vidrio y cerámica	4	2,10	0,79	- 5,60	2	3,86	0,96	- 15,43
819 Trabajo de vidrio, alfarería y cerámica no especificado	12	2,31	1,31	- 4,09	4	3,59	1,34	- 9,62
831 Preparadores de productos químicos	11	1,01	0,56	- 1,83	4	1,42	0,53	- 1,98
853 Curtidores y preparadores de pieles	6	2,04	0,91	- 4,55	5	2,65	1,09	- 6,41
855 Fabricantes y afinadores de instrumentos musicales	3	1,94	0,63	- 6,03	1			
856 Cortadores y talladores de piedra	7	1,19	0,56	- 2,49	4	1,30	0,49	- 3,49
875 Operarios de camiones y vagones transportadores	64	1,44	1,12	- 1,84	16	1,72	1,05	- 2,82
881 Empaquetadores, embaladores	12	0,82	0,46	- 1,44	0			
* SECTOR IX: Servicios								
904 Oficiales de prisiones y reformatorios	18	2,00	1,24	- 3,22	4	1,01	0,37	- 2,72
911 Supervisores de cocina industrial	18	1,53	0,95	- 2,46	8	2,25	1,11	- 4,56
921 Camareros	9	1,05	0,54	- 2,04	7	1,36	0,64	- 2,92
933 Deshollinadores	6	1,09	0,48	- 2,43	6	1,11	0,49	- 2,51
943 Trabajadores en lavanderías y secadoras de ropa	6	0,77	0,35	- 1,74	3	0,65	0,21	- 2,04
945 Entrenadores deportivos y de caballos	5	1,55	0,64	- 3,75	2	2,07	0,51	- 8,36
946 Fotógrafos	11	1,03	0,57	- 1,88	7	0,92	0,43	- 1,96

En general, los resultados del análisis de la cohorte completa y el de la subcohorte de sujetos en los que figuraba la misma ocupación en los censos de 1960 y 1970 eran bastante consistentes. Se encontraron incrementos de riesgo significativos por encima de un 50% en 20 ocupaciones - 12 en la cohorte y 13 en la subcohorte). En los sectores 0-III hay que destacar el exceso de riesgo encontrado en algunas profesiones sanitarias (dentistas y fisioterapeutas /terapeutas ocupacionales). Los bibliotecarios, archivistas y disecadores, los compositores/músicos y los agentes de seguros mostraron RR elevados sólo en el análisis de la subcohorte, mientras que el exceso de riesgo en profesores universitarios se encontraba exclusivamente en la cohorte general.

Los únicos trabajos con riesgos elevados en los sectores IV y V fueron los empresarios agrícolas o forestales y los perforadores de pozos mineros respectivamente. Igualmente se encontraron excesos de riesgo significativos en varias ocupaciones relacionadas con los puertos, la mayoría incluidos en el sector VI (agentes de transporte y agentes marítimos, los jefes portuarios y la categoría ocupacional que agrupa fareros, escluseros y asistentes portuarios y de ferries), mientras que los oficinistas de correos tenían también RR altos y estadísticamente significativos tanto en la cohorte como en la subcohorte.

Dentro de los sectores de producción (VII y VIII) hay que resaltar algunas ocupaciones pertenecientes a la industria textil, como son los peleteros, los curtidores y preparadores de pieles, los diseñadores y cortadores de patrones y los fabricantes de productos de cuero. Otras dos ocupaciones con cierta relación entre sí y en las que hay incidencias elevadas son los instaladores de líneas eléctricas y los instaladores de líneas telefónicas o de telégrafos.

Es también interesante el resultado encontrado en la industria del vidrio y la cerámica, con un RR consistentemente elevado y significativo en los trabajadores no especificados de esta industria, junto con riesgos altos y casi significativos en sopladores, cortadores y moldeadores de vidrio, y en los trabajadores de hornos de vidrio y cerámica. Además, los operarios de vagones y camiones de transporte y los tipógrafos/litógrafos presentaron incidencias elevadas tanto en la cohorte general como en la subcohorte. Dentro del sector IX, de servicios, los supervisores de cocina industrial mostraron RR elevados y significativos en el análisis de la subcohorte, y los oficiales de prisiones y reformatorios en la cohorte.

Para complementar esta información se ha incluido en anexo III la relación completa de los resultados del análisis para todos los casos usando como tasa de referencia la del conjunto de la cohorte en lugar de la propia del sector al que pertenece cada ocupación. Como era de esperar, en este análisis la mayoría de las ocupaciones con riesgos elevados pertenecen a los sectores 0-III.

La tabla 4.9 incluye los riesgos ocupacionales para las diferentes localizaciones anatómicas. Hay que recordar que se ha decidido establecer un punto de corte en los RR más elevado para el análisis de las localizaciones debido a que se esperaba obtener riesgos más elevados por el menor número de casos. Además, la tabla tiene menos ocupaciones que la del total de los casos ya incorpora como criterio adicional la exigencia de que las ocupaciones tengan a menos 3 casos en la localización con exceso de riesgo.

Tabla 4.9 Melanoma en hombres. Riesgos relativos por ocupación en cada localización anatómica ajustados por edad, periodo, ruralidad y zona geográfica, y tomando como referencia para cada una el sector ocupacional al que pertenece

Ocupaciones	Cabeza y cuello						Tronco						Miembros superiores						Miembros inferiores									
	Cohorte			Subcohorta 60-70			Cohorte			Subcohorta 60-70			Cohorte			Subcohorta 60-70			Cohorte			Subcohorta 60-70						
	C	RR	IC 95%	C	RR	IC 95%	C	RR	IC 95%	C	RR	IC 95%	C	RR	IC 95%	C	RR	IC 95%	C	RR	IC 95%	C	RR	IC 95%	C	RR	IC 95%	
* SECTOR 0: Profesionales y técnicos																												
005 Ing. y técnicos de metalurgia y minas	4	1,49	0,54 - 4,07	0			11	0,95	0,52 - 1,73	6	1,56	0,69 - 3,54	5	1,71	0,69 - 4,21	4	4,71	1,67 - 13,33	1									
011 Químicos	5	4,21	1,72 - 10,27	2	4,89	1,20 - 19,98	6	0,88	0,39 - 1,97	3	1,36	0,44 - 4,24	1			0			0									
012 Físicos	0			0			2	0,38	0,09 - 1,52	1			1			0			3	2,62	0,83 - 8,23	1						
021 Veterinarios	0			0			6	3,87	1,73 - 8,64	5	3,93	1,62 - 9,55	0			0			0									
023 Ingenieros agrónomos	1			1			6	1,58	0,71 - 3,54	4	2,25	0,84 - 6,06	1			1			2	2,36	0,58 - 9,54	1						
024 Ingenieros de montes	0			0			4	2,19	0,82 - 5,85	2	2,68	0,67 - 10,82	1			0			1									
032 Dentistas	4	2,19	0,81 - 5,91	3	1,74	0,55 - 5,53	17	1,95	1,20 - 3,15	14	1,97	1,15 - 3,37	2	0,84	0,21 - 3,37	2	1,07	0,26 - 4,35	2	0,97	0,24 - 3,90	2	1,28	0,31 - 5,25				
045 Técnicos sanitarios	0			0			7	1,27	0,60 - 2,67	2	1,35	0,34 - 5,42	0			0			3	2,47	0,79 - 7,75	0						
050 Rectores, directores de centros educativ.	5	2,38	0,97 - 5,81	2	2,29	0,56 - 9,38	7	0,70	0,33 - 1,48	2	0,64	0,16 - 2,57	4	1,54	0,57 - 4,16	2	2,58	0,63 - 10,56	3	1,45	0,46 - 4,54	1						
051 Prof.s universidad y de escuelas sup.	6	2,53	1,11 - 5,75	1			19	1,46	0,93 - 2,31	4	1,26	0,47 - 3,39	2	0,56	0,14 - 2,27	0			3	0,84	0,27 - 2,63	1						
052 Profesores de nivel medio	7	1,16	0,54 - 2,48	5	1,81	0,73 - 4,51	32	0,98	0,69 - 1,40	10	0,80	0,42 - 1,50	17	2,04	1,24 - 3,36	2	0,61	0,15 - 2,51	13	1,70	0,96 - 3,00	5	1,91	0,76 - 4,76				
054 Profesores de pintura, música o ed. física	3	1,22	0,39 - 3,84	3	2,06	0,65 - 6,55	10	0,83	0,44 - 1,54	7	1,05	0,50 - 2,22	2	0,61	0,15 - 2,46	1			1									
057 Asesores de métodos educativos	1			0			7	1,09	0,52 - 2,29	0			3	1,83	0,59 - 5,74	0			3	2,05	0,65 - 6,41	0						
061 Sacerdotes, pastores	7	2,89	1,33 - 6,26	6	2,78	1,17 - 6,62	11	1,12	0,62 - 2,04	9	1,07	0,55 - 2,09	4	1,51	0,56 - 4,10	3	1,58	0,49 - 5,08	1									
071 Jueces y otros abogados en los tribunales	2	2,70	0,67 - 10,93	1			6	1,65	0,74 - 3,69	4	1,77	0,66 - 4,76	1			1			0									
073 Abogados con práctica privada	1			1			2	0,66	0,16 - 2,63	2	0,89	0,22 - 3,57	4	5,20	1,93 - 14,02	1			0									
074 Asesores jurídicos en empresas y org.	0			0			3	1,52	0,49 - 4,74	2	3,26	0,81 - 13,12	1			0			0									
085 Periodistas, editores	4	1,67	0,62 - 4,53	3	2,18	0,68 - 6,94	14	1,15	0,67 - 1,95	9	1,31	0,67 - 2,54	6	1,95	0,87 - 4,41	4	2,42	0,88 - 6,65	4	1,48	0,55 - 3,99	0						
087 Músicos y compositores	4	4,11	1,52 - 11,13	4	6,34	2,30 - 17,49	6	1,21	0,54 - 2,71	5	1,56	0,65 - 3,79	1			1			0									
092 Trabajadores sociales	4	2,69	1,00 - 7,28	2	5,64	1,38 - 23,04	8	1,01	0,50 - 2,02	3	1,73	0,55 - 5,38	3	1,45	0,46 - 4,54	0			3	1,61	0,51 - 5,03	0						
093 Bibliotecarios, archiv. y cons. de museo	1	0,83	0,12 - 5,96	0			4	0,83	0,31 - 2,23	3	1,99	0,64 - 6,21	1			1			2	1,89	0,47 - 7,62	2	6,01	1,47 - 24,64				
* SECTOR I: Dirección y administración																												
111 Directores generales de empresa	9	0,68	0,31 - 1,49	4	0,73	0,20 - 2,64	59	1,01	0,73 - 1,39	26	1,03	0,61 - 1,75	21	1,57	0,88 - 2,79	11	2,82	0,97 - 8,21	17	1,26	0,68 - 2,33	6	1,44	0,46 - 4,49				
* SECTOR II: Contables y oficinistas																												
203 Cajeros de banco	0			0			3	4,49	1,43 - 14,09	1			0			0			0									
290 Administr., secretarias, tipistas y sim.	1			0			8	1,36	0,67 - 2,77	1			1			0			3	2,19	0,68 - 7,08	1						
292 Empleados de banca	6	4,05	1,67 - 9,81	3	5,79	1,49 - 22,49	10	0,98	0,52 - 1,86	3	0,98	0,30 - 3,21	3	1,19	0,37 - 3,85	1			3	1,09	0,34 - 3,52	0						
294 Agentes de transporte y marítimos	6	3,74	1,54 - 9,09	2	2,31	0,49 - 10,88	16	1,57	0,94 - 2,63	4	1,11	0,39 - 3,15	4	1,70	0,61 - 4,76	4	4,56	1,37 - 15,15	5	2,10	0,83 - 5,34	2	3,14	0,62 - 15,87				
296 Tasadores de seguros	2	1,56	0,37 - 6,57	1			11	1,47	0,80 - 2,71	5	1,94	0,74 - 5,05	0			0			2	1,17	0,28 - 4,85	1						
* SECTOR III: Trabajo de ventas																												
311 Representantes y agentes de seguros	0			0			10	1,79	0,95 - 3,37	8	2,97	1,44 - 6,11	4	3,26	1,19 - 8,96	1			2	1,84	0,45 - 7,53	1						
313 Publicistas	2	0,95	0,23 - 3,88	0			13	1,06	0,61 - 1,86	4	1,57	0,58 - 4,30	3	1,04	0,32 - 3,31	2	3,33	0,77 - 14,38	3	1,04	0,33 - 3,34	0						
331 Agentes de compra-venta y tratantes	29	1,81	1,11 - 2,97	10	2,01	0,90 - 4,51	111	1,11	0,88 - 1,41	30	1,03	0,67 - 1,57	26	1,10	0,68 - 1,79	10	1,54	0,70 - 3,39	27	1,42	0,85 - 2,35	5	1,34	0,45 - 4,03				
* SECTOR IV: Agricultura, silvicultura y pesca																												
401 Empresarios agríc., hortícolas o forestal	67	1,63	1,02 - 2,59	58	1,46	0,82 - 2,60	132	1,29	0,95 - 1,75	101	1,21	0,82 - 1,79	43	1,55	0,88 - 2,74	34	2,04	0,89 - 4,67	24	0,93	0,49 - 1,75	18	1,00	0,44 - 2,28				
403 Capataces y supervisores forestales	2	0,63	0,15 - 2,59	2	1,01	0,24 - 4,28	6	0,84	0,37 - 1,92	4	0,94	0,34 - 2,61	1			0			5	3,07	1,16 - 8,15	3	2,99	0,82 - 10,90				
431 Pescadores	1			0			4	0,61	0,23 - 1,66	4	0,74	0,27 - 2,04	1			1			3	2,30	0,69 - 7,64	2	1,88	0,42 - 8,38				
* SECTOR V: Minería y cantería																												
502 Perforadores de pozos y sondistas	1			1			4	5,13	1,42 - 18,54	1			0			0			0									
* SECTOR VI: Transporte y comunicaciones																												
601 Oficiales navales	1			1			7	1,04	0,49 - 2,20	2	0,51	0,13 - 2,06	3	2,10	0,65 - 6,78	1			1									
611 Tripulación de barco	0			0			6	1,05	0,47 - 2,37	1			3	2,44	0,76 - 7,86	2	4,80	1,12 - 20,66	0									
621 Pilotos, oficiales de vuelo e ing. aeronáut.	0			0			2	1,04	0,26 - 4,21	1			0			0			3	7,45	2,28 - 24,27	3	12,35	3,58 - 42,56				

Tabla 4.9 Melanoma en hombres. Riesgos relativos por ocupación en cada localización anatómica ajustados por edad, periodo, ruralidad y zona geográfica, y tomando como referencia para cada una el sector ocupacional al que pertenece

Ocupaciones	Cabeza y cuello						Tronco						Miembros superiores						Miembros inferiores								
	Cohorte			Subcohortes 60-70			Cohorte			Subcohortes 60-70			Cohorte			Subcohortes 60-70			Cohorte			Subcohortes 60-70					
	C	RR	IC 95%	C	RR	IC 95%	C	RR	IC 95%	C	RR	IC 95%	C	RR	IC 95%	C	RR	IC 95%	C	RR	IC 95%	C	RR	IC 95%	C	RR	IC 95%
641 Jefes portuarios	0			0			5	4,22	1,74 - 10,24	1			0			0			0			0			0		
644 Supervisores tráfico carretera	1			1			10	1,20	0,64 - 2,26	1			4	2,34	0,85 - 6,49	0			2	1,18	0,29 - 4,87	0			0		
651 Oficinistas de correos	2	1,52	0,37 - 6,26	1			9	1,31	0,67 - 2,54	5	2,07	0,85 - 5,07	3	2,02	0,63 - 6,47	2	3,83	0,90 - 16,19	1			0			0		
655 Operadores de telégrafo y radio	3	0,89	0,27 - 2,88	1			11	0,91	0,50 - 1,68	2	1,13	0,28 - 4,58	6	2,22	0,94 - 5,25	1			3	1,12	0,34 - 3,62	1			0		
671 Fareros, escluseros y operarios de transporte marítimo	2	6,24	1,51 - 25,85	1			5	3,48	1,43 - 8,46	2	3,42	0,84 - 13,91	0			0			0			0			0		
* SECTOR VII & VIII: Producción																											
701 Hilanderos, tejedores, y teñidores	2	0,62	0,15 - 2,49	2	0,91	0,22 - 3,71	16	1,62	0,98 - 2,65	10	1,47	0,78 - 2,76	5	2,21	0,91 - 5,38	4	2,43	0,88 - 6,65	2	0,96	0,24 - 3,88	2	1,64	0,40 - 6,74	0		
711 Sastrés y modistas	0			0			6	2,10	0,94 - 4,70	4	1,66	0,62 - 4,44	0			0			0			0			0		
712 Peleteros	1			1			4	2,95	1,10 - 7,87	3	2,64	0,85 - 8,22	2	6,79	1,69 - 27,38	2	8,94	2,20 - 36,40	1			0			0		
715 Diseñadores y cortadores de patronos	3	3,88	1,24 - 12,13	2	4,01	0,99 - 16,26	3	1,08	0,35 - 3,36	2	1,08	0,27 - 4,34	1			0			3	5,40	1,72 - 16,91	1			0		
726 Fabricantes de productos de cuero	0			0			3	2,03	0,65 - 6,29	3	3,54	1,14 - 11,03	1			0			0			0			0		
731 Trabajadores en hornos metalúrgicos	2	0,89	0,22 - 3,61	1			8	1,01	0,50 - 2,04	4	1,46	0,54 - 3,92	4	2,20	0,81 - 5,96	2	3,48	0,85 - 14,34	0			0			0		
733 Laminadores de metales	5	4,27	1,74 - 10,46	2	4,77	1,16 - 19,60	4	0,91	0,34 - 2,44	2	1,30	0,32 - 5,26	1			0			2	1,95	0,48 - 7,90	1			0		
735 Herreros y forjadores	3	1,19	0,38 - 3,71	2	1,28	0,32 - 5,18	10	1,18	0,63 - 2,20	3	0,63	0,20 - 1,97	3	1,52	0,49 - 4,76	3	2,96	0,94 - 9,35	3	1,75	0,56 - 5,45	2	2,61	0,64 - 10,64	0		
738 Otro trabajo del procesamiento del metal	2	2,07	0,51 - 8,34	1			3	0,91	0,29 - 2,82	2	2,74	0,68 - 11,02	1			0			1			0			0		
741 Fabricantes de aparatos de precisión	2	1,03	0,25 - 4,13	0			7	0,88	0,42 - 1,85	3	1,11	0,35 - 3,45	3	1,67	0,53 - 5,24	2	4,48	1,10 - 18,30	4	2,48	0,92 - 6,69	1			0		
743 Ópticos	0			0			3	2,13	0,69 - 6,63	1			1			0			1			0			0		
744 Técnicos dentales	0			0			4	1,86	0,70 - 4,97	4	1,94	0,73 - 5,20	1			1			1			1			1		
756 Forjados y ajust. de metales (construcc)	3	1,04	0,33 - 3,25	1			9	0,79	0,41 - 1,52	6	1,15	0,51 - 2,58	5	2,05	0,84 - 4,98	0			2	0,87	0,22 - 3,52	1			0		
758 Otro trabajo maquinaria/ constr. (metal)	3	0,47	0,15 - 1,48	1	0,56	0,08 - 4,01	19	0,83	0,53 - 1,31	5	0,77	0,32 - 1,85	9	1,74	0,89 - 3,38	4	3,16	1,16 - 8,59	4	0,83	0,31 - 2,24	1			0		
761 Ensamb.s e instalad. de líneas eléctrica	15	1,26	0,75 - 2,12	9	1,10	0,56 - 2,15	64	1,32	1,02 - 1,69	47	1,41	1,04 - 1,90	19	1,74	1,09 - 2,78	15	2,33	1,35 - 4,01	16	1,53	0,92 - 2,55	10	1,81	0,94 - 3,51	0		
766 Instalad. y reparad de teléfono/ telégrafo	1	0,67	0,09 - 4,74	0			8	1,21	0,60 - 2,42	2	2,39	0,60 - 9,58	1			0			1			0			0		
768 Otro trabajo eléctrico y electrónico	2	1,30	0,32 - 5,22	1			6	0,97	0,43 - 2,17	1			0			0			3	2,27	0,73 - 7,10	0			0		
794 Aisladores	1			1			3	1,50	0,48 - 4,65	3	2,88	0,92 - 8,95	0			0			1			0			0		
798 Otro trabajo del ladrillo y cemento	5	1,67	0,69 - 4,04	2	2,84	0,70 - 11,50	8	0,68	0,34 - 1,37	3	1,17	0,37 - 3,63	6	2,30	1,02 - 5,17	1			3	1,23	0,39 - 3,85	0			0		
801 Tipógrafos, litógrafos	6	0,94	0,41 - 2,11	5	1,00	0,41 - 2,45	37	1,45	1,04 - 2,02	33	1,58	1,11 - 2,26	13	2,35	1,34 - 4,15	7	1,92	0,88 - 4,18	7	1,31	0,61 - 2,80	3	0,86	0,27 - 2,73	0		
813 Trabaj. de hornos de vidrio y cerámica	0			0			3	3,18	1,02 - 9,89	2	7,64	1,90 - 30,68	0			0			1			0			0		
819 Trabajo vidrio, alfarería y cerámica n.e.	5	5,96	2,45 - 14,51	2	10,38	2,55 - 42,27	4	1,53	0,57 - 4,08	1			0			0			3	5,49	1,75 - 17,24	1			0		
831 Preparadores de productos químicos	2	1,21	0,30 - 4,86	1			6	1,10	0,49 - 2,45	3	2,05	0,66 - 6,38	1			0			1			0			0		
856 Cortadores y talladores de piedra	1			0			4	1,38	0,51 - 3,68	3	2,05	0,66 - 6,39	1			1			1			0			0		
875 Operarios de camiones y vagones transportadores	12	1,93	1,08 - 3,44	0			31	1,37	0,96 - 1,96	11	2,28	1,26 - 4,15	7	1,33	0,63 - 2,81	2	1,93	0,48 - 7,82	4	0,81	0,30 - 2,17	1			0		
881 Empaquetadores, embaladores	1			0			5	0,68	0,28 - 1,63	0			1			0			4	2,66	0,99 - 7,14	0			0		
* SECTOR IX: Servicios & militares																											
904 Oficiales de prisiones y reformatorios	2	1,93	0,47 - 8,02	0			11	2,46	1,33 - 4,54	3	1,36	0,43 - 4,30	3	2,60	0,80 - 8,40	0			0			0			0		
911 Supervisores de cocina industrial	1	0,68	0,09 - 4,94	0			8	1,34	0,66 - 2,73	3	1,51	0,48 - 4,76	2	1,40	0,34 - 5,78	0			3	1,78	0,55 - 5,72	2	4,29	1,01 - 18,20	0		
921 Camareros	0			0			5	1,10	0,45 - 2,70	5	1,77	0,71 - 4,40	1			1			3	2,54	0,78 - 8,27	1			0		
933 Deshollinadores	0			0			1			1			3	4,60	1,42 - 14,88	3	6,14	1,81 - 20,90	2	2,41	0,58 - 9,96	2	2,83	0,66 - 12,07	0		
943 Trab. en lavanderías y secadoras de ropa	1			1			2	0,52	0,13 - 2,09	1			0			0			3	2,98	0,93 - 9,57	1			0		
945 Entrenadores deportivos y de caballos	1	2,78	0,38 - 20,22	0			3	1,89	0,60 - 5,93	2	3,92	0,96 - 15,91	0			0			0			0			0		
946 Fotógrafos	3	2,62	0,81 - 8,49	2	2,77	0,64 - 11,88	3	0,54	0,17 - 1,70	2	0,48	0,12 - 1,94	2	1,45	0,35 - 6,00	1			2	1,34	0,33 - 5,53	1			0		

Los principales resultados para cada una de las localizaciones anatómicas estudiadas se señalan a continuación:

a) Cabeza y cuello

Se encontraron 10 ocupaciones con riesgos relativos significativos superiores a 2 en la cohorte completa; en el análisis de la subcohorte estos trabajos también tenían RR elevados y significativos, si bien en la mayoría de las ocasiones la ocupación tenía menos de 3 casos. A pesar de que nuestro análisis incluye ajuste por nivel socioeconómico, la mayoría de las ocupaciones con excesos de riesgo pertenecían a los sectores 0-III (químicos, profesores de universidad, sacerdotes y religiosos, compositores y músicos, trabajadores sociales, empleados de banca, agentes de transporte y agentes marítimos, y viajantes).

Entre los trabajadores manuales sólo presentaban excesos de riesgo significativos los diseñadores y cortadores de patrones, los laminadores de metales, los trabajadores de vidrio, alfarería y cerámica no especificados, y los operarios de camiones y vagones transportadores.

b) Tronco

En esta localización encontramos excesos de riesgo por encima de 2 en el análisis de la cohorte y/o de la subcohorte en 11 ocupaciones, mientras que hubo otras tres con excesos significativos y consistentes pero de menor magnitud. Ocho de estos catorce empleos pertenecen a los sectores V-VIII, reflejando así que en esta zona del cuerpo, tras el ajuste intrasectorial, predominan las ocupaciones manuales.

Los veterinarios presentaron un riesgo elevado, tanto en la cohorte como en la subcohorte. Se encontró también mayor riesgo de tener melanoma, con resultados consistentes en los diferentes análisis, en dentistas, ensambladores e instaladores de líneas eléctricas y en tipógrafos/litógrafos. En la cohorte también se obtuvieron riesgos altos en cajeros de banco, perforadores de pozos y sondistas, jefes portuarios, fareros, escluseros y operarios de transporte marítimo, peleteros, trabajadores de hornos de vidrio y cerámica, y en oficiales de prisiones y reformatorios. En la mayoría de estos trabajos quedaban menos de tres casos en la subcohorte.

Por su parte, en ésta se encontraron excesos de riesgo significativos en agentes de seguros, fabricantes de productos de cuero y operarios de camiones y vagones transportadores, que también tenían riesgos altos, aunque no significativos, en la cohorte.

c) Miembros superiores

En esta localización había seis ocupaciones con $RR > 2$ en la cohorte (profesores de nivel medio, abogados con práctica privada, agentes de seguros, trabajos del ladrillo y cemento, tipógrafos/litógrafos y deshollinadores) aunque de todos estos trabajos sólo en dos pudo estimarse el riesgo en la subcohorte debido al reducido número de casos.

Otras cinco ocupaciones tenían RR altos y significativos sólo en la subcohorte (agentes de transporte y agentes marítimos, ingenieros y técnicos de metalurgia y minas, otros trabajos de maquinaria y construcción con metales, y ensambladores e instaladores de líneas eléctricas). Todos ellos tenían $RR > 1,5$ en la cohorte, aunque solo en los instaladores de líneas eléctricas alcanzaba la significación estadística.

d) Miembros inferiores

Sólo cuatro ocupaciones tuvieron riesgos significativos y bastante altos en esta localización: capataces y supervisores forestales, pilotos aéreos, oficiales de vuelo e ingenieros aeronáuticos, diseñadores y cortadores de patrones, y trabajadores en vidrio y cerámica. no especificado.

También tenían RR altos aunque no significativos en alguno de los análisis realizados los fabricantes de máquinas o aparatos de precisión, los empacadores y embaladores, y los trabajadores de lavanderías y secadoras de ropa.

4.2.2 Mujeres

En la tabla 4.10 se muestran los RR intrasectoriales ajustados por edad, periodo, tamaño municipal y distribución geográfica para todos los melanomas de la cohorte y subcohorte.

Como en el caso de los varones, las ocupaciones con exceso de riesgo estadísticamente significativo se muestran en negrita en la tabla, y se indica mediante sombreado, además, aquellas que superan el dintel de riesgo establecido.

En el anexo IV se muestran los resultados del análisis para todos los casos usando como tasa de referencia la del conjunto de la cohorte en lugar de la propia del sector al que pertenece cada ocupación.

Tabla 4.10 Melanoma en mujeres. Riesgos relativos por ocupación para el total de los casos ajustados por edad, periodo, ruralidad y zona geográfica, y tomando como referencia para cada una el sector ocupacional al que pertenece

Ocupaciones	Cohorte global				Subcohorte 60-70			
	Pop	C	RR	IC 95%	Pop	C	RR	IC 95%
* SECTOR 0: Profesionales y técnicos								
032 Dentistas	1571	7	1,28	0,61 - 2,69	842	2	0,59	0,15 - 2,36
041 Comadronas	1490	7	1,37	0,65 - 2,87	606	4	1,68	0,63 - 4,52
044 Higienistas dentales	5670	32	1,57	1,10 - 2,23	2592	10	1,07	0,57 - 2,01
045 Técnicas sanitarias	4716	21	1,24	0,81 - 1,92	705	2	0,75	0,19 - 3,02
046 Farmacéuticas	2601	10	1,15	0,62 - 2,15	951	4	1,10	0,41 - 2,94
047 Fisioterapeutas, terapia ocupacional	5731	16	0,80	0,49 - 1,31	1144	7	1,72	0,81 - 3,65
050 Rectoras, directoras de centros	555	7	3,44	1,63 - 7,24	83	2	5,85	1,45 - 23,5
051 Prof. Universidad y escuela superior	1711	9	1,60	0,83 - 3,09	92	1		
052 Profesoras de nivel medio	14009	63	1,37	1,06 - 1,77	3466	17	1,27	0,78 - 2,09
053 Maestras	29239	129	1,38	1,14 - 1,67	14972	69	1,32	0,99 - 1,74
054 Profesoras música, pintura, gimnasia	10322	29	0,82	0,57 - 1,19	3660	15	1,07	0,64 - 1,8
056 Profesoras de pre-escolar	6805	28	1,21	0,83 - 1,76	1185	8	1,80	0,89 - 3,66
057 Asesoras de métodos educativos	1428	9	1,81	0,94 - 3,49	84	0		
061 Sacerdotes, pastoras	819	5	1,81	0,75 - 4,35	331	3	2,33	0,74 - 7,27
084 Escritoras	163	3	5,73	1,84 - 17,8	34	0		
085 Periodistas, editoras	2474	9	1,06	0,55 - 2,05	539	3	1,52	0,49 - 4,78
086 Actrices y similares	932	5	1,58	0,65 - 3,81	358	0		
091 Contables, auditoras e interventoras	640	4	1,80	0,67 - 4,80	52	1		
093 Bibliotecarias, archiveras, museos	4703	17	1,05	0,65 - 1,70	949	7	2,02	0,95 - 4,29
095 Psicólogas	1167	5	1,36	0,57 - 3,29	117	1		
* SECTOR I: Dirección y administración								
101 Altos cargos gobierno-administración	4306	16	1,17	0,62 - 2,24	453	0		
111 Directoras generales de empresa	927	5	1,71	0,67 - 4,40	162	0		
* SECTOR II: Contables y oficinistas								
203 Cajeras de bancos	3360	20	1,68	1,08 - 2,63	519	2	0,91	0,22 - 3,68
290 Secretarías, tipistas y similares	37314	212	1,17	1,00 - 1,37	3470	62	1,16	0,84 - 1,6
293 Empleadas de agencias de viajes	803	3	1,01	0,33 - 3,14	149	0		
296 Tasadoras de seguros	19464	13	0,92	0,53 - 1,6	9094	5	0,94	0,38 - 2,29
* SECTOR IV: Agricultura, silvicultura y pesca								
401 Empresarias agrícolas o forestales	4247	10	0,82	0,44 - 1,56	1116	3	1,05	0,30 - 3,66
411 Agricultoras	31349	107	0,75	0,54 - 1,03	3526	12	1,48	0,52 - 4,18
412 Horticultoras	5467	30	1,73	1,10 - 2,74	969	6	0,62	0,17 - 2,24
441 Trabajadoras forestales, madereras	674	3	1,64	0,52 - 5,18	27	0		
* SECTOR VI: Transportes & comunicaciones								
633 Conductoras vehículo motor y tranvía	2871	6	0,61	0,27 - 1,38	182	0		
643 Jefes, inspectoras transporte ferrov.	285	3	2,84	0,90 - 8,92	9	0		
653 Operadoras de teléfonos	4161	22	1,41	0,89 - 2,24	3069	16	1,86	0,94 - 3,69
655 Operadoras de telégrafo y radio	1193	7	1,57	0,73 - 3,36	433	2	1,41	0,34 - 5,92
* SECTORES VII & VIII: Producción								
701 Hilanderas, tejedoras, y teñidoras	7208	26	1,13	0,76 - 1,69	3258	15	1,19	0,69 - 2,06
713 Sombrereras	1129	10	3,10	1,65 - 5,82	589	6	3,40	1,48 - 7,80
715 Diseñadoras y cortadoras de patrones	2184	11	1,52	0,83 - 2,77	783	4	1,26	0,46 - 3,43
716 Confeccionistas industriales	4582	77	1,23	0,96 - 1,59	2953	42	1,28	0,86 - 1,91
718 Otros trabajos de costura	4398	15	1,09	0,65 - 1,82	677	4	1,65	0,61 - 4,47
726 Fabricantes de productos de cuero	1037	5	1,48	0,61 - 3,58	269	2	1,77	0,43 - 7,24
744 Técnicas dentales	604	3	1,81	0,58 - 5,63	368	0		
750 Fabricante, operador, maquina herra.	5833	17	1,08	0,66 - 1,76	327	0		
826 Carniceras y preparadoras de la carne	1584	9	1,93	1,00 - 3,74	201	1		
827 Trabajadoras de productos lácteos	561	4	2,52	0,94 - 6,76	109	0		
828 Otras trab. Procesamiento alimentos	810	4	1,71	0,64 - 4,57	40	0		
831 Preparadoras de productos químicos	341	3	3,14	1,00 - 9,81	35	0		
839 Trabajo químico y de la celulosa n.e.	1214	6	1,85	0,82 - 4,16	153	0		
881 Empaquetadoras, embaladoras	10285	36	1,19	0,84 - 1,67	1316	9	2,19	1,10 - 4,35
* SECTOR IX: Servicios & militares								
913 Ayudantes de cocina	26072	85	0,94	0,75 - 1,18	6572	12	1,21	0,67 - 2,2
914 Niñeras	28864	87	1,14	0,91 - 1,42	5207	23	1,81	1,15 - 2,86
915 Empleadas del servicio doméstico	51916	142	1,14	0,95 - 1,38	13689	10	1,10	0,58 - 2,09
916 Recepcionistas de hotel	55	4	2,65	0,99 - 7,09	33	0		
921 Camareras	3764	72	0,97	0,76 - 1,23	1189	19	0,99	0,61 - 1,61
942 Encargadas de baños	1341	3	0,79	0,25 - 2,44	350	0		
946 Fotógrafas	642	3	1,74	0,56 - 5,42	251	2	3,01	0,74 - 12,17

Pop: población C: Casos RR: Riesgo Relativo IC: Intervalo de confianza.

Como puede observarse, la tabla no incluye al sector V, de minería y cantería, pues sólo tenía un caso de melanoma. En el sector I no pudo hacerse análisis intrasectorial en la subcohorte ya que únicamente se observaron casos en una ocupación.

Si se consideran todos los melanomas en su conjunto, en la cohorte se encuentran nueve ocupaciones con exceso de riesgo de melanoma. En los sectores 0-III había riesgos significativos en higienistas dentales, escritoras, cajeras de banco y rectoras de centros educativos. También presentaban riesgos altos varias categorías de profesoras, que llegaban a ser significativos aunque menores de 1,5 en maestras y profesoras de nivel medio.

Entre los trabajadores no manuales hay que destacar el exceso de riesgo en horticultoras, en sombrereras, en carniceras y preparadoras de carne y en preparadoras de productos químicos. Las recepcionistas de hotel también presentan RR, casi significativos, superiores a 2,5. El análisis de la subcohorte de nuevo señalaba a las sombrereras y destacaba dos nuevas ocupaciones con riesgos elevados: las empacadoras y las niñeras.

Para profundizar en este análisis se muestra en la tabla 4.11 el estudio de los riesgos ocupacionales en mujeres por localización anatómica para la cohorte y la subcohorte. Como puede observarse, en esta última son muy pocas las ocupaciones con al menos 3 casos de melanoma que permitan tener estimaciones de riesgo consistentes.

Tabla 4.11 Melanoma en mujeres. Riesgos relativos por ocupación en cada localización anatómica ajustados por edad, periodo, ruralidad y zona geográfica, y tomando como referencia para cada una el sector ocupacional al que pertenece

Ocupaciones	Cabeza y cuello						Tronco						Miembros superiores						Miembros inferiores										
	Cohorte			Subcohorta 60-70			Cohorte			Subcohorta 60-70			Cohorte			Subcohorta 60-70			Cohorte			Subcohorta 60-70							
	C	RR	IC 95%	C	RR	IC 95%	C	RR	IC 95%	C	RR	IC 95%	C	RR	IC 95%	C	RR	IC 95%	C	RR	IC 95%	C	RR	IC 95%					
* SECTOR 0: Profesionales y técnicos																													
032 Dentistas	0			0			3	2,14	0,69	6,70	0		0			0			0			3	1,43	0,46	4,45	1			
041 Comadronas	1			1			3	2,30	0,74	7,20	1		1			1			1			2	1,01	0,25	4,06	1			
044 Higienistas dentales	1			0			6	1,08	0,48	2,44	1		4	1,12	0,41	3,02	2	1,36	0,33	5,64	19	2,40	1,51	3,80	7	1,96	0,91	4,22	
045 Técnicas sanitarias	3	2,73	0,85	8,74	0		7	1,56	0,73	3,31	2	3,14	0,77	12,88	1		0			0			7	1,03	0,49	2,19	0		
046 Farmacéuticas	0			0			1			0	0		0			1			0			7	2,04	0,97	4,33	3			
047 Fisioterapeutas, terap. ocupación.	2	1,14	0,28	4,66	2	4,76	1,12	20,18	5	1,01	0,42	2,45	2	2,17	0,53	8,89	2	0,53	0,13	2,16	1		7	0,93	0,44	1,97	2		
050 Rectoras, directoras de centros	0			0			2	4,18	1,04	16,85	1		2	5,43	1,34	21,95	1			1			3	3,99	1,28	12,00	0		
051 Prof. Universidad y escuela superior	1			1			4	2,61	0,97	7,05	0		2	2,16	0,53	8,75	0			0			2	0,89	0,22	3,57	0		
052 Profesoras de nivel medio	3	0,90	0,28	2,87	1		21	1,75	1,12	2,75	6	2,00	0,86	4,66	9	1,12	0,57	2,20	2	0,90	0,22	3,72	23	1,27	0,83	1,94	8		
053 Maestras	11	1,68	0,88	3,21	7	1,37	0,56	3,35	35	1,42	0,99	2,04	16	1,21	0,68	2,15	26	1,54	1,01	2,36	17	2,10	1,13	3,90	42	1,15	0,83	1,59	20
054 Profe. de música, arte o gimnasia	1			1			8	0,92	0,45	1,86	6	2,06	0,89	4,77	7	1,08	0,51	2,31	1		11	0,83	0,45	1,51	6				
056 Profesoras de pre-escolar	2	1,43	0,35	5,84	1		6	0,93	0,41	2,09	0		5	1,28	0,52	3,11	2	3,09	0,74	12,87	11	1,19	0,65	2,18	2				
057 Asesoras de métodos educativos	0			0			5	3,91	1,61	9,50	0		2	2,37	0,59	9,58	0			0			1				0		
085 Periodistas, editoras	2	2,93	0,71	12,10	2	10,11	2,29	44,57	4	1,79	0,66	4,83	1		0			0			1				0				
086 Actrices y similares	0			0			1			0	0		0			1			0			4	3,27	1,21	8,80	0			
* SECTOR I: Dirección y administración																													
101 Altos cargos gobierno-administrac.	3	6,55	0,66	64,50	0		2	0,94	0,16	5,71	0		5	0,94	0,31	2,84	0			0			6	1,27	0,44	3,71	0		
111 Directoras generales de empresa	0			0			0			0	0		1			0			0			3	3,34	0,92	12,1	0			
* SECTOR II: Contables y oficinistas																													
203 Cajeras de bancos	2	2,66	0,64	11,00	0		5	1,63	0,67	3,97	1		6	2,68	1,18	6,10	1			1			5	1,10	0,45	2,66	0		
290 Secretarías, tipistas y similares	16	1,41	0,79	2,50	8	2,82	0,97	8,19	64	1,51	1,12	2,04	16	1,31	0,68	2,54	43	1,29	0,91	1,84	14	1,16	0,59	2,28	72				
293 Empleadas de agencias de viajes	0			0			0			0	0		0			0			0			3	2,45	0,78	7,63	0			
296 Tasadoras de seguros	0			0			3	0,89	0,28	2,79	1		5	1,86	0,76	4,57	4	3,28	1,13	9,53	4	0,72	0,27	1,93	0				
* SECTOR IV: Agricultura, silvicultura y pesca																													
401 Empresarias agrícolas o forestales	1			1			5	2,18	0,85	5,59	1		0			0			0			3	0,84	0,26	2,70	1			
411 Agricultoras	24	1,43	0,62	3,29	3	2,28	0,23	22,39	19	0,43	0,23	0,84	1		26	1,69	0,68	4,18	3	17,44	0,85	31	0,58	0,33	1,03	4			
412 Horticultoras	4	0,97	0,28	3,45	0		8	1,98	0,78	5,02	2	1,72	0,11	26,83	2	0,42	0,08	2,19	1		12	2,78	1,36	5,70	1				
* SECTOR VI: Transporte y comunicaciones																													
633 Conductoras vehic. motor y tranvía	3	3,18	0,90	11,30	0		0			0	0		2	1,84	0,42	8,15	0			0			1				0		
653 Operadoras de teléfonos	3	1,62	0,46	5,75	2	3,10	0,40	23,94	5	1,82	0,67	4,90	4	7,89	0,85	73,34	1			1			12	1,60	0,84	3,02	8		
* SECTOR VII & VIII: Producción																													
701 Hilanderas, tejedoras y teñidoras	1			1			3	0,56	0,18	1,79	2	1,69	0,37	7,8	3	0,85	0,26	2,72	1		16	2,00	1,18	3,40	10				
713 Sombrereras	1			1			3	4,51	1,42	14,34	1		3	5,90	1,83	19,03	2	7,55	1,68	33,92	3	2,66	0,84	8,38	2				
715 Diseñadoras y cortadoras de patrones	0			0			2	1,20	0,29	4,90	0		3	2,80	0,87	9,02	1			0			5	1,87	0,76	4,58	3		
716 Confeccionistas industriales	14	1,72	0,92	3,22	9	2,26	0,89	5,75	14	0,91	0,51	1,63	5	1,25	0,38	4,14	14	1,63	0,88	3,03	8	1,65	0,63	4,33	26				
718 Otras trabajos de costura	2	1,00	0,24	4,12	1		3	0,94	0,30	2,97	0		3	1,46	0,46	4,67	2	5,32	1,22	23,21	6	1,21	0,53	2,74	1				
726 Fabricantes de productos de cuero	0			0			2	2,49	0,61	10,20	0		0			0			0			3	2,31	0,73	7,32	2			
750 Fabric. operador herra. precisión	2	1,01	0,25	4,18	0		8	2,18	1,05	4,53	0		1			0			0			4	0,74	0,27	2,01	0			
826 Carniceras y preparadoras de la carne	1			0			3	2,75	0,87	8,71	1		1			0			0			1				0			
881 Empaquetadoras, embaladoras	4	0,96	0,34	2,66	2	2,36	0,53	10,41	9	1,28	0,64	2,56	1		4	0,84	0,30	2,32	0		15	1,45	0,84	2,48	6				
* SECTOR IX: Servicios & militares																													
913 Ayudantes de cocina	17	1,23	0,73	2,06	5	3,33	1,24	8,98	16	0,90	0,54	1,52	2	1,49	0,34	6,53	18	1,15	0,70	1,89	3	1,68	0,50	5,63	22				
914 Niñeras	15	1,50	0,87	2,59	5	2,04	0,73	5,66	14	0,85	0,49	1,47	1		20	1,60	0,99	2,57	5	2,66	0,99	7,15	32						
915 Empleadas del servicio domestico	32	1,68	1,12	2,53	4	2,61	0,89	7,66	24	1,01	0,65	1,56	0		20	0,85	0,52	1,36	0		54	1,23	0,91	1,66	6				
921 Camareras	8	0,67	0,33	1,38	1		18	1,25	0,76	2,05	6	2,91	1,09	7,78	14	1,05	0,60	1,83	2	0,47	0,11	2,00	22						
942 Encargadas de baños	0			0			0			0	0		0			0			0			3	2,32	0,74	7,25	0			

a) Cabeza y cuello

No se encontró ninguna ocupación que cumpliera los criterios establecidos en el análisis de la cohorte; en la subcohorte sólo las ayudantes de cocina presentaban exceso de riesgo significativo y más de 3 casos.

b) Tronco

Entre las profesiones educativas, se obtuvieron riesgos elevados y significativos o casi significativos en profesoras de universidad, profesoras de nivel medio, asesoras de métodos educativos y en las rectoras y directoras de centros, aunque en esta ocupación sólo había dos casos. También las sombrereras y las fabricantes de herramientas de precisión tenían riesgos >2 en la cohorte y las camareras en la subcohorte. Finalmente hay que señalar que las secretarias presentaron riesgos significativamente altos, aunque por debajo del dintel establecido.

c) Miembros superiores

Las principales ocupaciones con exceso de riesgo en esta localización son las cajeras de bancos en la cohorte, las maestras en la subcohorte y las sombrereras en ambas. Las rectoras y directoras de centro y de nuevo tenían riesgos altos y significativos, pero sólo debido a dos casos.

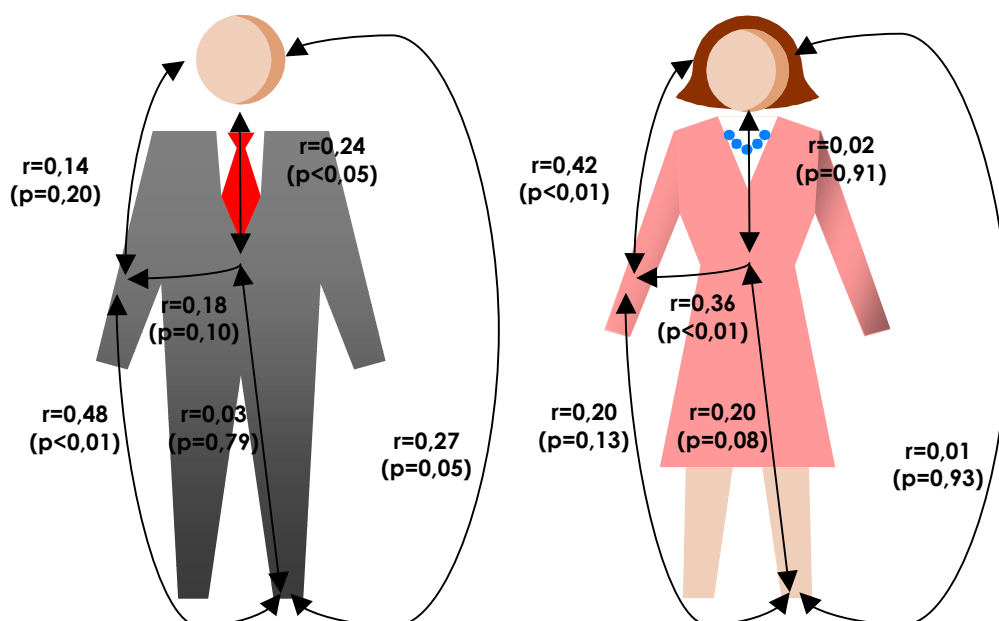
d) Miembros inferiores

Se encontraron $RR > 2$ significativos o casi significativos en higienistas dentales, farmacéuticas, rectoras y directoras de centros, actrices y similares, directoras generales de empresas, horticultoras e hilanderas, tejedoras y teñidoras. En la subcohorte las higienistas dentales también tenían riesgos altos casi significativos, y había un claro exceso en empaquetadoras y embaladoras.

4.2.3 Correlaciones entre los riesgos ocupacionales por localización anatómica

Finalmente, para estudiar la relación entre los riesgos encontrados en las diferentes localizaciones anatómicas se muestran las correlaciones entre los logaritmos del riesgo para cada ocupación en las diferentes zonas del cuerpo. Se han incluido en el cálculo del coeficiente entre cada dos zonas a todas aquellas ocupaciones en las que había al menos dos casos en ambas partes del cuerpo consideradas.

Figura 4.3 Coeficientes de correlación de Spearman entre los logaritmos de los riesgos relativos ocupacionales obtenidos en las diferentes localizaciones anatómicas para hombres y mujeres.



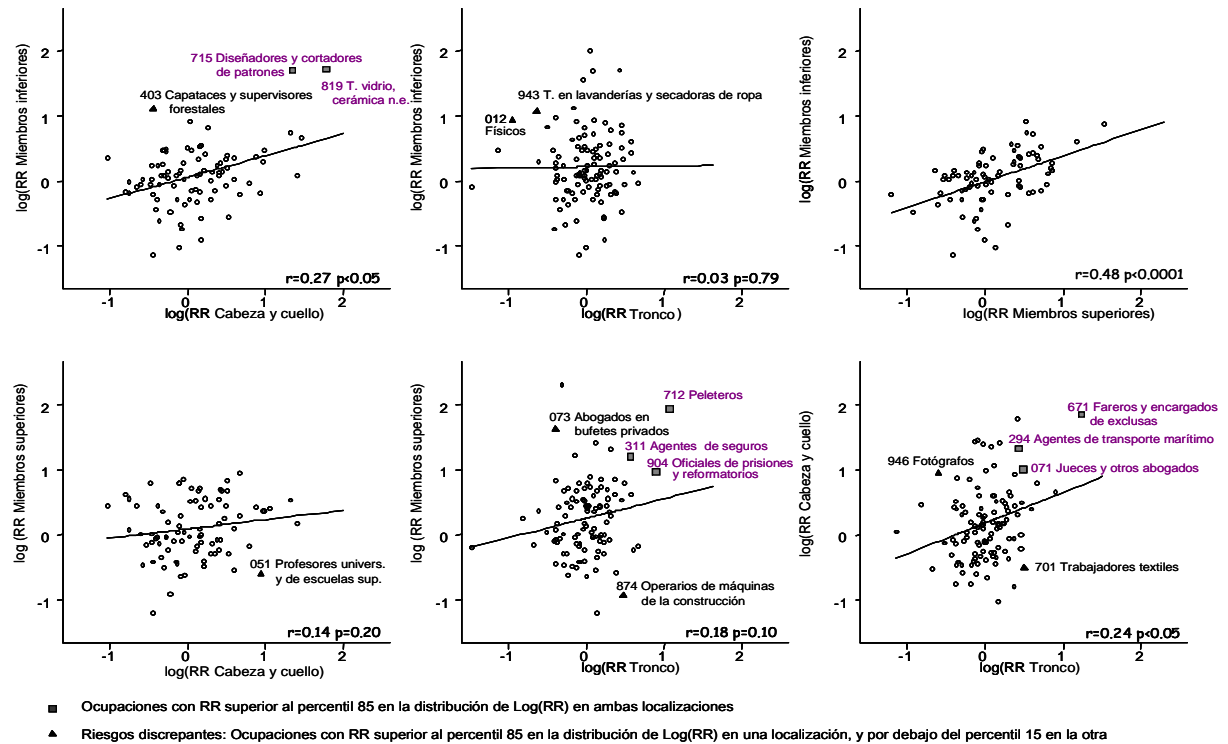
Lo primero que se observa es la gran diferencia que existe entre los resultados de hombres y mujeres. En varones, la asociación más clara se encuentra entre miembros superiores e inferiores, con un coeficiente de correlación de 0,48, que llega hasta 0,54 si el cálculo se restringe a las ocupaciones que cumplían los criterios establecidos para la inclusión de las ocupaciones en las tablas. En el otro extremo, llama la atención la ausencia de correlación significativa entre tronco y miembros, ya sean superiores o inferiores. Cabeza y cuello tenían correlaciones de escasa magnitud aunque estadísticamente significativas con tronco y miembros inferiores, aunque no con las extremidades superiores. En mujeres las correlaciones más marcadas son las que se encuentran entre miembros superiores con cabeza y cuello y con tronco, mientras que no existe asociación entre los riesgos en cabeza y cuello con tórax o miembros inferiores.

En la figura 4.4 se muestra más detalladamente la correlación entre pares de localizaciones. Cada punto representa una ocupación, indicando en los ejes de abscisas y ordenadas el logaritmo del RR obtenido para esa ocupación en la localización considerada. Las gráficas muestran también las ocupaciones con estimaciones de riesgo muy discrepantes y las que presentan riesgos altos en ambas partes del cuerpo. A estos efectos se han considerado riesgos elevados los que superaban el percentil 85 en hombres y el 75 en mujeres, y riesgos bajos los inferiores al percentil 15 en varones y 25 en mujeres. Se ha usado diferente criterio para señalar similar número de ocupaciones en hombres y en mujeres, ya que éstas tienen menos ocupaciones con casos.

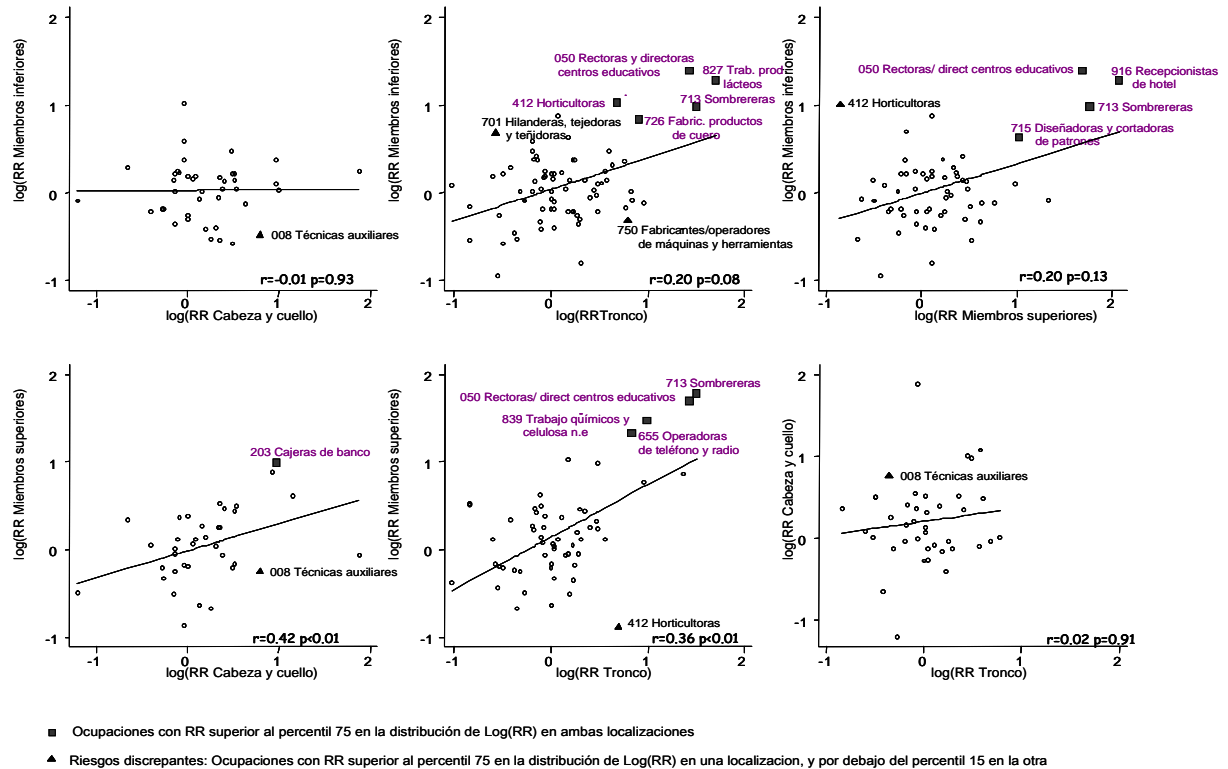
Resultados

Figura 4.4 Regresión lineal y coeficiente de correlación de Spearman entre las localizaciones anatómicas.

a) Hombres.



b) Mujeres



4.3 Riesgos asociados a la exposición ocupacional a químicos

Tras el enlace con la matriz de ocupación y exposición, el número de tumores disponibles para el análisis de exposición a químicos se redujo de 6187 casos en hombres a 5603, y de 3598 en mujeres a 2747, ya que el resto de los melanomas correspondían a ocupaciones para las cuales no se había evaluado la exposición. El número de casos disponible para el análisis en las mujeres es muy inferior al de los hombres ya que gran parte de las ocupaciones en las que existe exposición a los agentes incluidos en la matriz pertenecen a los sectores productivos, que tienen mucho menos peso entre ellas. Hay que recordar que la estructura laboral es muy diferente entre los dos sexos (hombres: sectores 0-III 34%, sectores de producción 41%, servicios 5%; mujeres: sectores 0-III 56%, sectores productivos 11%, servicios 24%)

A pesar de estar contemplado en la matriz, no se ha incluido el cuarzo en las tablas pues sólo había un caso expuesto a este agente en los varones, y ninguno entre las mujeres. La cohorte tampoco incluía ningún hombre que trabajase como higienista dental, única ocupación con exposición posible a mercurio.

En el caso de las mujeres, sólo una enferma trabajaba en ocupaciones con exposición a plomo o asbesto. Tampoco se presentan datos en la categoría de exposición probable a aceites minerales ya que no había trabajadoras en puestos así categorizados. Finalmente, hay que comentar que todos los casos de melanoma en mujeres expuestas a metales pertenecían a ocupaciones en las que había también exposición posible a cromo y níquel. Hemos optado por presentar sólo los estimadores de riesgo asociados a estos últimos.

4.3.1 Hombres

Como se puede observar en la tabla 4.12 los resultados de este análisis en los hombres parecen apuntar hacia la relación entre el melanoma y tres agentes:

a) *Mercurio:*

Se observado un claro incremento de riesgo en el melanoma en su conjunto en los varones con exposición probable a mercurio, principalmente debido al excesivo riesgo en tórax y al elevado, aunque no significativo, riesgo encontrado en cabeza y cuello. Desafortunadamente, en la matriz utilizada la única ocupación incluida en la categoría de exposición probable a este tóxico es dentista, y no hay casos en

Resultados

personas con ocupaciones consideradas como con exposición posible (higienistas dentales).

b) *Gasolina:*

Nuestros datos muestran un incremento significativo de riesgo en tronco en los trabajadores con exposición posible a esta sustancia. Este resultado contrasta con el encontrado en esta misma localización para las ocupaciones con exposición probable, que muestran RR <1.

c) *Pesticidas-arsénico:*

Globalmente los trabajadores de ocupaciones con algún tipo de exposición a pesticidas presentan riesgos altos de tener melanoma, sin que existan diferencias claras en la magnitud del riesgo entre las diferentes localizaciones. Al considerar el patrón de uso de estos agentes se observa cómo, entre las personas expuestas de forma continua no existe en general aumento de riesgo, excepto en el caso de las piernas, en donde se ha encontrado un RR superior a dos muy cercano a la significación estadística. Es en los sujetos con picos de exposición a pesticidas breves e intensos donde se encuentra de forma más clara el exceso de riesgo de presentar melanoma, principalmente en cabeza y cuello y en brazos. Los trabajadores con exposición posible a picos de pesticidas y arsénico muestran riesgos no significativos superiores a 1,5 en tronco y de nuevo en brazos.

Tabla 4.12 Riesgos relativos de melanoma en hombres por localización anatómica según su exposición a agentes químicos, ajustada por edad, periodo, tamaño municipal, distribución geográfica y sector ocupacional.

QUÍMICOS	Todos los casos				Cabeza y cuello				Tronco				Miembros superiores				Miembros inferiores			
	C	SIR	RR	IC 95%	C	SIR	RR	IC 95%	C	SIR	RR	IC 95%	C	SIR	RR	IC 95%	C	SIR	RR	IC 95%
Solventes																				
No_expuestos	3932	104	1,00		479	101	1,00		2017	104	1,00		495	104	1,00		443	103	1,00	
Expuestos	612	83	0,91	0,83 - 1,01	91	94	1,06	0,82 - 1,38	319	85	0,92	0,81 - 1,05	68	73	0,82	0,62 - 1,09	64	77	0,93	0,69 - 1,25
Possible	448	79	0,88	0,79 - 0,97	65	89	1,00	0,75 - 1,34	226	79	0,85	0,73 - 0,99	51	72	0,80	0,59 - 1,10	52	82	0,98	0,71 - 1,35
Probable	164	93	1,04	0,89 - 1,23	26	110	1,24	0,82 - 1,89	93	104	1,15	0,92 - 1,43	17	77	0,87	0,52 - 1,44	12	61	0,76	0,42 - 1,37
Asbesto																				
No expuestos	4166	103	1,00		528	104	1,00		2145	103	1,00		518	102	1,00		464	101	1,00	
Expuestos	378	79	0,93	0,83 - 1,04	42	68	0,72	0,51 - 1,01	191	79	0,90	0,76 - 1,05	45	75	0,94	0,68 - 1,31	43	80	1,04	0,74 - 1,46
Possible	292	75	0,90	0,79 - 1,02	35	68	0,73	0,51 - 1,06	149	76	0,89	0,74 - 1,06	36	74	0,94	0,65 - 1,36	30	69	0,92	0,62 - 1,37
Probable	86	97	1,03	0,83 - 1,27	7	67	0,66	0,31 - 1,41	42	92	0,94	0,69 - 1,28	9	80	0,93	0,48 - 1,82	13	126	1,43	0,81 - 2,51
Compuestos metálicos																				
No expuestos	4381	101	1,00		545	100	1,00		2262	102	1,00		540	99	1,00		492	101	1,00	
Expuestos																				
Cr/Ni	36	96	1,10	0,79 - 1,53	3	60	0,67	0,21 - 2,09	20	106	1,16	0,75 - 1,82	3	64	0,79	0,25 - 2,48	4	95	1,17	0,43 - 3,17
Otros metal	51	71	0,92	0,69 - 1,12	10	105	1,30	0,68 - 2,45	19	52	0,66	0,42 - 1,04	10	111	1,56	0,82 - 2,97	5	62	0,86	0,35 - 2,11
Cr/Ni+otros	76	75	0,91	0,72 - 1,14	12	102	1,18	0,66 - 2,12	35	67	0,79	0,56 - 1,10	10	78	1,02	0,54 - 1,94	6	51	0,66	0,29 - 1,49

QUÍMICOS	Todos los casos				Cabeza y cuello				Tronco				Miembros superiores				Miembros inferiores			
	C	SIR	RR	IC 95%	C	SIR	RR	IC 95%	C	SIR	RR	IC 95%	C	SIR	RR	IC 95%	C	SIR	RR	IC 95%
Aceites minerales																				
No expuestos	4303	102	1,00		531	100	1,00		2214	103	1,00		539	102	1,00		483	102	1,00	
Expuestos	241	75	0,83	0,72 - 0,95	39	98	1,08	0,77 - 1,52	122	75	0,80	0,66 - 0,96	24	60	0,68	0,45 - 1,04	24	66	0,78	0,51 - 1,19
Possible	231	75	0,83	0,72 - 0,95	38	99	1,10	0,78 - 1,56	118	75	0,81	0,67 - 0,98	24	62	0,71	0,46 - 1,08	23	66	0,78	0,50 - 1,20
Probable	10	78	0,81	0,43 - 1,51	1	64	0,68	0,09 - 4,83	4	61	0,59	0,22 - 1,58	0				1	68	0,73	0,10 - 5,22
HAP																				
No expuestos	4104	103	1,00		517	103	1,00		2085	103	1,00		520	104	1,00		460	103	1,00	
Expuestos	440	79	0,89	0,79 - 1,01	53	79	0,81	0,58 - 1,14	251	87	1,01	0,86 - 1,19	43	61	0,75	0,51 - 1,09	47	73	0,88	0,61 - 1,27
Possible	177	100	1,01	0,85 - 1,19	19	87	0,84	0,51 - 1,39	102	112	1,12	0,90 - 1,40	19	85	0,95	0,57 - 1,57	19	96	0,96	0,58 - 1,59
Probable	263	69	0,83	0,72 - 0,96	34	74	0,80	0,54 - 1,18	149	76	0,94	0,78 - 1,15	24	50	0,64	0,40 - 1,01	28	63	0,83	0,53 - 1,29
Plomo																				
No expuestos	4523	100	1,00		566	99	1,00		2329	101	1,00		561	99	1,00		504	99	1,00	
Possible	21	125	1,40	0,91 - 2,16	4	202	2,21	0,82 - 5,95	7	81	0,89	0,42 - 1,86	2	94	1,11	0,27 - 4,45	3	150	1,86	0,59 - 5,83
Mercurio																				
No expuestos	4518	100	1,00		566	99	1,00		2319	100	1,00		561	99	1,00		505	99	1,00	
Probable	26	199	1,47	1,00 - 2,17	4	247	2,27	0,84 - 6,16	17	254	1,89	1,17 - 3,06	2	123	0,83	0,21 - 3,35	2	132	0,97	0,24 - 3,93
Gasolina																				
No expuestos	4426	100	1,00		561	100	1,00		2267	100	1,00		549	99	1,00		492	99	1,00	
Expuestos	118	109	1,08	0,90 - 1,30	9	69	0,66	0,34 - 1,29	69	124	1,22	0,95 - 1,55	14	102	1,06	0,62 - 1,82	15	118	1,17	0,69 - 1,98
Possible	98	115	1,17	0,96 - 1,43	7	67	0,67	0,32 - 1,43	60	137	1,38	1,06 - 1,79	11	102	1,08	0,59 - 1,98	13	131	1,39	0,80 - 2,43
Probable	20	86	0,78	0,50 - 1,22	2	78	0,63	0,15 - 2,59	9	76	0,66	0,34 - 1,29	3	102	0,99	0,31 - 3,18	2	70	0,56	0,14 - 2,29
Polvo textil																				
No expuestos	4353	101	1,00		548	101	1,00		2244	102	1,00		533	99	1,00		485	100	1,00	
Expuestos	191	83	0,95	0,82 - 1,10	22	72	0,76	0,49 - 1,18	92	80	0,88	0,71 - 1,09	30	104	1,30	0,89 - 1,91	22	86	1,05	0,67 - 1,63
Possible	160	79	0,92	0,78 - 1,08	20	75	0,81	0,51 - 1,28	73	71	0,80	0,63 - 1,02	27	106	1,37	0,91 - 2,04	17	74	0,93	0,57 - 1,53
Probable	31	118	1,15	0,80 - 1,64	2	52	0,48	0,12 - 1,94	19	145	1,37	0,87 - 2,17	3	92	0,93	0,30 - 2,90	5	178	1,75	0,72 - 4,26
Pesticidas y herbicidas/ Arsénico																				
No expuestos	4105	103	1,00		494	100	1,00		2139	104	1,00		507	101	1,00		462	101	1,00	
Uso de pesticidas	391	82	1,20	1,01 - 1,43	73	107	1,20	0,79 - 1,58	171	72	1,17	0,91 - 2,18	53	90	1,38	0,87 - 3,27	38	76	1,25	0,74 - 3,21
Continuo	26	134	0,97	0,66 - 1,43	0				15	150	1,08	0,65 - 1,81	1				6	158	2,06	0,91 - 4,68
En picos	331	79	1,28	1,05 - 1,56	70	116	1,52	0,95 - 2,44	136	65	1,16	0,86 - 1,56	46	89	1,90	1,05 - 3,44	28	64	0,99	0,54 - 1,82
Picos+As	34	89	1,17	0,81 - 1,70	3	56	0,65	0,20 - 2,17	20	105	1,51	0,92 - 2,47	6	126	2,10	0,83 - 5,31	4	96	1,14	0,39 - 3,36

C=Casos SIR= Razón de incidencia estandarizada RR=Riesgo relativo IC= Intervalo de confianza HAP= Hidrocarburos aromáticos policíclicos

Para complementar estos datos, se presenta a continuación la relación de combinaciones de ocupación-industria que figuran en la matriz como expuestas a alguno de estos tres agentes mencionados junto con los casos observados y esperados en las mismas. En el caso de los pesticidas hay que tener presente que la asociación con melanoma se encuentra en el modelo multivariante de Poisson, pues los SIR eran inferiores a 100 en todos los casos.

Tabla 4.13 Relación de combinaciones ocupación-industria expuestas a mercurio, petróleo y pesticidas Casos observados y esperados de melanoma cutáneo en hombres

Exposición	Ocupación	Industria	CO	CE
Mercurio				
Probable	032 Dentistas	9331 Servicios sanitarios	26	13,07
Gasolina				
Posible	003 Ingenieros mecanicos	9513 Reparación de vehículos de motor	8	9,79
		3513 Fabricación de resinas sintéticas y plásticos	2	0,84
		3843 Fabricación de vehículos de motor y repuestos	0	0,00

Resultados

Exposición	Ocupación	Industria	CO	CE
		3845 Industria aeronáutica	0	0,00
	011 Químicos	3843 Fabricación de vehículos de motor y repuestos	0	0,10
	302 Propietarios negocios minoristas	6242 Gasolineras	0	0,75
		9513 Reparación de vehículos de motor	0	0,25
	331 Agentes compra-venta y tratantes	3843 Fabricación de vehículos de motor y repuestos	2	1,52
		6242 Gasolineras	1	0,08
	332 Empresarios de tiendas	9513 Reparación de vehículos de motor	0	0,25
	333 Empleados de tiendas	6242 Gasolineras	0	0,20
		9513 Reparación de vehículos de motor	7	5,99
	338 Empleados De Gasolineras	3551 Industrias de cámaras y cubiertas	0	0,05
		3843 Fabricación de vehículos de motor y repuestos	0	0,02
		6241 Ventas de coches	1	0,38
	401 Empresarios agrícolas o forestales	1221 Explotación forestal, tratamiento de maderas	3	6,18
	741 Fabricantes de aparatos de precisión	3711 Fabricación de hierro y acero	1	0,48
	750 Fabricante, operador maquina/ herra.	3843 Fabricación de vehículos de motor y repuestos	4	11,99
		3845 Industria aeronáutica	7	3,32
	801 Tipógrafos, Litógrafos	3421 Sector Imprenta	59	41,86
	831 Preparadores de prod. químicos	3530 Refinerías petrolíferas	2	0,37
		3540 Fabricación de productos variados;miscelanea	0	0,16
Probable	861 Trabajador manual no especializado	7114 Transporte de mercancías por carretera	1	0,94
	004 Ingenieros químicos	3530 Refinerías petrolíferas	0	0,46
		3540 Fabricación de productos variados;miscelanea	0	0,19
	338 Empleados de gasolineras	6132 Distribución de gasoleo y gasolina	0	0,80
		6143 Distribución de equipos de transporte de merc	0	0,02
		6242 Gasolineras	18	19,87
		7112 Autopistas urbanas, suburbanas e interurbanas	0	0,03
		7113 Otro transporte terrestre de pasajeros	0	0,01
		7114 Transporte de mercancías por carretera	0	0,06
		9513 Reparación de vehículos de motor	1	0,96
	876 Mecánicos	7112 Autopistas urbanas, suburbanas e interurbanas	1	0,30
		7114 Transporte de mercancías por carretera	0	0,11
		9513 Reparación de vehículos de motor	0	0,35
Pesticidas y Arsénico				
Pico pest	401 Empresarios agrícolas y forestales	1111 Agricultura y Ganadería	297	378,39
		1112 Horticultura	15	14,6
	402 Capataces y supervisores agrícolas	1111 Agricultura y Ganadería	2	3,81
	403 Capataces y supervisores forestales	1210 Silvicultura	8	9,66
	404 Capataces y supervisores horticultura	1112 Horticultura	5	5,22
	678 Guardavías	7111 Transporte ferroviario	4	4,79
		7112 Autopistas urbanas, suburbanas e interurbanas	0	0,05
Pico pest +As	024 Ingenieros de montes	1210 Silvicultura	5	2,31
		9320 I+D Montes	0	0,09
	412 Horticultores	1112 Horticultura	29	35,7
Uso continuo de pesticidas	004 Ingenieros químicos	3122 Fabricación de piensos de animales	1	0,19
		3133 Malta y licores de malta	3	0,87
		3512 Fabricación de pesticidas y fertilizantes	1	0,4
		3513 Fabricación de resinas sintéticas y plásticos	2	0,84
		3521 Fabricación de pinturas sintéticas, barnices y lacas	4	1,30
		3522 Fabricación de medicinas y drogas	1	1,08
		3523 Fabricación de jabones y productos de limpieza	1	0,62
		3529 Fabricación de productos químicos	1	1,90
		3530 Refinerías petrolíferas	0	0,46
		3540 Fabricación de productos variados; miscelánea	0	0,19
		3551 Industrias de cámaras y cubiertas	3	2,56
		3559 Fabricación de productos de caucho n.e.	2	0,92
		3560 Fabricación de productos de plástico n.e.	1	0,99
		3610 Fabricación de cerámica y porcelana	2	1,03
		3620 Fabricación de cristal y productos de cristal	0	0,97
		3691 Fabricación de productos de arcilla estructural	0	0,70
		3693 Fabricación de cemento	0	0,19

Exposición	Ocupación	Industria	CO	CE
		3694 Fabricación de yeso y similares	0	0,02
		3698 Otras	0	0,25
	011 Químicos	3512 Fabricación de pesticidas y fertilizantes	0	0,09
	093 Bibliotecarios, archivistas,	9420 Bibliotecas, museos, jardines botánicos y parques	4	3,56
	831 Preparadores de prod. Químicos	3512 Fabricación de pesticidas y fertilizantes	0	0,33

4.3.2 Mujeres

Los riesgos asociados a la exposición a químicos en mujeres se presentan en la tabla 4.14. Como puede observarse, los resultados son bastante consistentes con los obtenidos en el caso de los hombres

a) **Mercurio:**

Los datos muestran un significativo incremento de riesgo en el melanoma en su conjunto en las mujeres con exposición a mercurio, básicamente a costa de los casos con exposición posible a este agente, que en su mayoría están localizados en miembros inferiores. Ya hemos comentado que en la matriz sólo las higienistas dentales estaban clasificadas en esta categoría de exposición para mercurio. En las mujeres con probable exposición a este metal el riesgo era superior a la unidad, aunque lejos de ser significativo. Hay que destacar, sin embargo que, al igual que ocurría en los varones, presentaban un riesgo relativo superior a 2 en tronco.

b) **Gasolina:**

Se ha encontrado un exceso de riesgo significativo en las mujeres con exposición probable a gasolina y derivados, con riesgos relativos elevados en todas las localizaciones anatómicas en las existe algún caso, y que llegan a ser estadísticamente significativos en miembros inferiores. Se debe básicamente a las empleadas en gasolineras.

c) **Pesticidas-arsénico:**

El uso de los pesticidas en general también se asocia con riesgos elevados de tener melanoma en las mujeres, si bien, como puede observarse, este exceso se limita a lesiones situadas en tronco y miembros inferiores. Como en el caso de los varones, no es la exposición crónica a estas sustancias la que parece ser responsable de esta asociación. El uso de pesticidas en picos sin presencia de arsénico presenta un significativo exceso de riesgo, con RR superior a 3, de presentar melanomas torácicos mientras que la exposición a pesticidas arsenicados presenta riesgos significativamente altos de desarrollar melanoma en general y en piernas, y casi

Resultados

significativos en tronco. La única ocupación con casos que presentaba esta exposición era la de horticultora (ver tabla 4.15).

d) Otros agentes:

Existe una asociación significativa con el melanoma en miembros inferiores en las mujeres con exposición posible a cromo/niquel y metales. También en las piernas se encuentra un exceso de riesgo significativo o casi significativo asociado a la exposición a polvo textil.

Tabla 4.14 Riesgos relativos de melanoma en mujeres por localización anatómica según su exposición a agentes químicos, ajustada por edad, periodo, tamaño municipal, distribución geográfica y sector ocupacional.

QUÍMICOS	Todos los casos				Cabeza y cuello				Tronco				Miembros superiores				Miembros inferiores			
	C	SIR	RR	IC 95%	C	SIR	RR	IC 95%	C	SIR	RR	IC 95%	C	SIR	RR	IC 95%	C	SIR	RR	IC 95%
Solventes																				
No expuestos	2668	102	1,00		289	99	1,00		610	101	1,00		502	106	1,00		997	101	1,00	
Expuestos	79	99	0,98	0,78 - 1,24	9	110	1,46	0,73 - 2,95	25	132	1,27	0,84 - 1,93	7	49	0,49	0,23 - 1,05	30	99	0,93	0,64 - 1,36
Posible	70	106	1,03	0,81 - 1,32	8	121	1,57	0,76 - 3,26	24	152	1,44	0,94 - 2,19	6	51	0,50	0,22 - 1,12	25	100	0,93	0,62 - 1,40
Probable	9	64	0,68	0,35 - 1,33	1	63	0,92	0,12 - 6,84	1	31	0,32	0,04 - 2,28	1	39	0,45	0,06 - 3,30	5	94	0,94	0,38 - 2,31
Cromo-niquel																				
No expuestos	2741	101	1,00		298	99	1,00		633	101	1,00		509	105	1,00		1023	101	1,00	
Posible	6	147	1,77	0,79 - 3,99	0				2	204	2,22	0,54 - 9,09	0				4	258	3,00	1,10 - 8,14
Aceites minerales																				
No expuestos	2678	102	1,00		288	99	1,00		616	102	1,00		496	105	1,00		1009	102	1,00	
Posible	69	82	0,95	0,74 - 1,21	10	96	0,98	0,51 - 1,87	19	103	1,29	0,80 - 2,08	13	84	1,03	0,58 - 1,81	18	58	0,65	0,41 - 1,05
HAP																				
No expuestos	2710	102	1,00		295	99	1,00		627	102	1,00		506	105	1,00		1011	101	1,00	
Expuestos	37	94	0,75	0,52 - 1,09	3	76	0,39	0,11 - 1,33	8	84	0,87	0,39 - 1,94	3	43	0,45	0,13 - 1,56	16	106	0,73	0,41 - 1,29
Posible	32	94	0,75	0,50 - 1,11	1				6	73	0,76	0,31 - 1,87	3	50	0,52	0,15 - 1,80	15	116	0,79	0,44 - 1,42
Probable	5	92	0,76	0,31 - 1,85	2	419	2,27	0,53 - 9,74	2	147	1,51	0,36 - 6,35	0				1			
Mercurio																				
No expuestos	2708	101	1,00		297	99	1,00		626	101	1,00		505	104	1,00		1005	100	1,00	
Expuestos	39	169	1,53	1,11 - 2,11	1				9	156	1,34	0,69 - 2,61	4	100	0,85	0,31 - 2,30	22	247	2,30	1,49 - 3,55
Posible	32	176	1,59	1,12 - 2,27	1				6	130	1,12	0,50 - 2,53	4	127	1,08	0,40 - 2,93	19	268	2,51	1,58 - 3,99
Probable	7	145	1,29	0,61 - 2,71	0				3	259	2,19	0,70 - 6,85	0				3	165	1,51	0,48 - 4,71
Gasolina																				
No expuestos	2736	101	1,00		296	99	1,00		633	102	1,00		507	104	1,00		1023	101	1,00	
Expuestos	11	129	1,41	0,77 - 2,56	2	241	3,36	0,82 - 13,84	2	96	1,03	0,26 - 4,18	2	134	1,48	0,37 - 6,02	4	123	1,27	0,47 - 3,43
Posible	5	82	0,89	0,37 - 2,14	1				0				2	186	2,26	0,55 - 9,22	1			
Probable	6	251	2,74	1,22 - 6,15	1				2	338	4,03	0,99 - 16,43	0				3	329	3,61	1,15 - 11,35
Polvo textil																				
No expuestos	2605	101	1,00		294	103	1,00		612	102	1,00		488	105	1,00		956	98	1,00	
Expuestos	142	113	1,16	0,97 - 1,39	4	25	0,27	0,10 - 0,74	23	84	0,83	0,54 - 1,29	21	90	0,90	0,57 - 1,43	71	153	1,59	1,22 - 2,07
Posible	105	123	1,22	0,99 - 1,50	2	19	0,21	0,05 - 0,86	18	94	0,91	0,56 - 1,49	16	102	0,94	0,56 - 1,59	51	161	1,61	1,18 - 2,19
Probable	37	92	1,02	0,73 - 1,43	2	36	0,38	0,09 - 1,56	5	60	0,64	0,26 - 1,56	5	66	0,80	0,32 - 1,97	20	136	1,53	0,97 - 2,44
Pesticidas y herbicidas/ Arsenico																				
No expuestos	2678	101	1,00		292	100	1,00		616	101	1,00		503	105	1,00		1003	101	1,00	
Algún uso de pesticidas	53	133	1,37	1,01 - 2,72	5	91	0,66	0,26 - 3,94	15	178	1,80	1,02 - 4,60	3	40	0,35	0,11 - 2,59	20	137	1,62	1,00 - 4,64
Continuo	14	137	1,25	0,74 - 2,12	0				2	85	0,73	0,18 - 2,94	1				6	158	1,45	0,65 - 3,26
En picos	11	82	0,95	0,51 - 1,76	1				6	230	3,03	1,23 - 7,51	0				3	63	0,91	0,28 - 2,95
Picos+As	28	173	1,79	1,18 - 2,71	4	187	1,26	0,43 - 3,65	7	203	2,33	0,98 - 5,50	2	66	0,55	0,13 - 2,33	11	185	2,34	1,18 - 4,64

C=Casos SIR= Razón de incidencia estandarizada RR=Riesgo relativo IC= Intervalo de confianza HAP= Hidrocarburos aromáticos policíclicos

Como en el caso de los varones, se muestran a continuación las combinaciones de ocupación-industria que figuran en la matriz como expuestas a mercurio, petróleo y pesticidas junto con los casos observados y esperados en mujeres.

Tabla 4.15 Relación de combinaciones ocupación-industria expuestas a mercurio, petróleo y pesticidas. Casos observados y esperados de melanoma cutáneo en mujeres

Exposición	Ocupación	Industria	CO	CE	
Mercurio					
Possible	044 Higienistas dentales	9331 Servicios sanitarios	32	18,2	
Probable	032 Dentistas	9313 Educación superior	0	0,00	
		9331 Servicios sanitarios	7	4,83	
Gasolina					
Possible	003 Ingenieras mecánicas	9513 Reparación de vehículos de motor	0	0,05	
	004 Ingenieras químicas	3513 Fabricación de resinas sintéticas y plásticos	0	0,02	
	011 Químicas	3843 Fabricación de vehículos de motor y repuestos	0	0,00	
	302 Propietarias negocios minoristas	6242 Gasolineras	0	0,04	
		9513 Reparación de vehículos de motor	0	0,02	
	331 Agentes compra-venta y tratantes	3843 Fabricación de vehículos de motor y repuestos	0	0,10	
		6242 Gasolineras	0	0,03	
	332 Empresarias de tiendas	9513 Reparación de vehículos de motor	0	0,03	
	333 Empleadas de tiendas	6242 Gasolineras	1	1,38	
	338 Empleadas de gasolineras	9513 Reparación de vehículos de motor	0	0,21	
		6241 Ventas de coches	0	0,04	
	401 Empresarias agrícolas o forestales	1221 Explotación forestal, tratamiento de maderas	0	0,06	
	741 Fabricantes de aparatos de precisión	3711 Fabricación de hierro y acero	0	0,01	
	750 Fabricante, operador maquin/herram.	3843 Fabricación de vehículos de motor y repuestos	0	0,83	
		3845 Industria aeronáutica	0	0,12	
	801 Tipógrafas, litógrafas	3421 Sector Imprenta	4	3,17	
	831 Preparadores de prod. químicos	3530 Refinerías petrolíferas	0	0,00	
		3540 Fabricación de productos variados; miscelánea	0	0,00	
	Probable	861 Trabajadora manual no especializada	7114 Transporte de mercancías por carretera	0	0,01
			004 Ingenieras químicas	3530 Refinerías petrolíferas	0
338 Empleadas de gasolineras		6132 Distribución de gasóleo y gasolina	0	0,06	
		6242 Gasolineras	4	2,09	
876 Mecánicas		7112 Autopistas urbanas, suburbanas e interurbanas	0	0,00	
		7113 Otro transporte terrestre de pasajeros	0	0,02	
876 Mecánicas		7114 Transporte de mercancías por carretera	0	0,02	
		9513 Reparación de vehículos de motor	2	0,15	
876 Mecánicas		7112 Autopistas urbanas, suburbanas e interurbanas	0	0,00	
		7114 Transporte de mercancías por carretera	0	0,00	
876 Mecánicas	9513 Reparación de vehículos de motor	0	0,03		
Pesticidas + Arsénico					
Pico pest	401 Empresarias agrícolas o forestales	1111 Agricultura y Ganadería	9	12,2	
		1112 Horticultura	1	0,57	
Pico pest	402 Capataces y supervisores agrícolas	1111 Agricultura y Ganadería	0	0,08	
		403 Capataces y supervisores forestales	1210 Silvicultura	1	0,38
Pico pest	404 Capataces y supervisores hortícola	1112 Horticultura	0	0,18	
		678 Guardavías	7111 Transporte ferroviario	0	0,06
Pico pest + As	024 Ingenieras de montes	7112 Autopistas urbanas, suburbanas e interurbanas	0	0,01	
		9320 I+D Montes	0	0,00	
Uso continuo de pesticidas	412 Horticultoras	1112 Horticultura	28	16,1	
		004 Ingenieras químicas	3122 Fabricación de piensos de animales	0	0,01
Uso continuo de pesticidas	004 Ingenieras químicas	3133 Malta y licores de malta	0	0,01	
		3513 Fabricación de resinas sintéticas y plásticos	0	0,02	
		3521 Fabricación de pinturas sintéticas, barnices y	0	0,05	
		3522 Fabricación de medicinas y drogas	0	0,23	
		3523 Fabricación de jabones y productos de limpieza	0	0,07	
3529 Fabricación de productos químicos	0	0,05			

Resultados

Exposición	Ocupación	Industria	CO	CE
		3530 Refinerías petrolíferas	0	0,00
		3551 Industrias de cámaras y cubiertas	0	0,01
		3559 Fabricación de productos de caucho n.e.	0	0,04
		3560 Fabricación de productos de plástico n.e.	0	0,03
		3610 Fabricación de cerámica y porcelana	0	0,02
		3620 Fabricación de cristal y productos de cristal	0	0,02
		3691 Fabricación de productos de arcilla estructural	0	0,01
		3698 Otras	0	0,00
	011 Químicas	3512 Fabricación de pesticidas y fertilizantes	0	0,02
	093 Bibliotecarias, archiveras, museos	9420 Bibliotecas, museos, jardines botánicos y zoos	13	9,59
	831 Preparadoras de prod. químicos	3512 Fabricación de pesticidas y fertilizantes	1	0,02

En el caso del polvo textil, el exceso se focalizaba básicamente en los miembros inferiores, por lo que se ha optado por presentar los casos observados y esperados en esta localización.

Tabla 4.16. Relación de combinaciones ocupación-industria expuestas a polvo textil. Casos observados y esperados de melanoma en miembros inferiores en mujeres

Exposición	Ocupación	Industria	CO	CE
Posible	004 Ingenieras químicas	3219 Fabricación textil n. e.	0	0,00
	093 Bibliotecarias, archiveras, museos	9420 Bibliotecas, museos, jardines botánicos y zoo	5	3,57
	331 Agentes compra-venta y tratantes	6122 Mayoristas textiles y ropa	1	0,24
	332 Empresarias de tiendas	6122 Mayoristas textiles y ropa	0	0,03
	333 Empleadas de tiendas	6261 Minoristas de pret-a-porter	32	19,31
	611 Tripulación de barco	7121 Transporte marítimo y costero	0	0,01
		7122 Transporte fluvial y de lagos	0	0,01
	701 Hilanderas, tejedoras, y teñidoras	3212 Confección textil excepto ropa	0	0,15
		3213 Telares	3	1,73
		3215 Industrias de hilo, cuerdas y cordones	0	0,06
		3219 Fabricación textil n. e.	0	0,47
		3220 Fabricación de ropa excepto pieles	1	0,42
	711 Sastres y modistas	3219 Fabricación textil n. e.	0	0,01
		6122 Mayoristas textiles y ropa	0	0,06
		6261 Minoristas de pret-a-porter	3	1,74
	714 Tapiceras	3320 Fabricación de muebles y arreglos	0	0,49
		5029 Trabajos de mantenimiento en la construcción	0	0,01
		715 Diseñadoras y cortadoras de patrones	3213 Telares	1
	3220 Fabricación de ropa excepto pieles		4	1,68
	6122 Mayoristas textiles y ropa		0	0,08
881 Empaquetadoras, embaladoras	3213 Telares	0	0,15	
	3219 Fabricación textil n. e.	0	0,09	
883 Almacenistas	3213 Telares	0	0,26	
	3220 Fabricación de ropa excepto pieles	1	0,41	
	6261 Minoristas de pret-a-porter	0	0,35	
	Probable	701 Hilanderas, tejedoras, y teñidoras	3211 Hilado, tejido y acabado textil	10
3214 Fabricación de moquetas y alfombras			2	0,58
711 Sastres y modistas		3211 Hilado, tejido y acabado textil	0	0,04
		3212 Confección textil excepto ropa	1	0,06
		3213 Telares	0	0,02
943 Trab. lavanderías y secadoras de ropa		3220 Fabricación de ropa excepto pieles	3	2,48
		9520 Lavanderías y servicios de limpieza en seco	4	6,48

Finalmente, para cromo/niquel y metales el exceso de riesgo en piernas se debía a cuatro casos de melanoma, cada uno correspondiente a una ocupación diferente, todas ellas

catalogadas como posibles exposición a estos agentes. Se registraron además otros dos casos en cabeza y cuello en fabricantes y operarios de maquinas y herramientas.

Tabla 4.17. Relación de combinaciones ocupación-industria con exposición posible a cromo/niquel y metales que presentaban algún caso observado de melanoma.

Ocupación	Industria	CO	CE
014 Técnicas y auxiliares de laboratorio	3521 Fabricación de pinturas sintéticas, barnices y lacas	1	0,05
750 Fabricante, operador máquina herram	3711 Fabricación de hierro y acero*	2	0,39
	3811 Fabricación de cuchillería y herramientas de mano*	1	0,79
755 Soldadoras y cortadoras con llama	3819 Fabricación de productos metálicos	1	0,13
	3829 Maquinaria y equipamiento excepto eléctrica	1	0,07

* Uno de estos casos corresponde a melanoma de cabeza y cuello.

5 DISCUSIÓN

5.1 Sobre la metodología: fortalezas y limitaciones del estudio

5.1.1 Diseño y metodología de análisis

Este trabajo analiza los resultados de un estudio de cohortes retrospectivo que cubre toda la población activa sueca. Este diseño aporta importantes ventajas:

- a) Como en todos los estudios de cohortes, el diseño garantiza una adecuada secuencia temporal entre la exposición y el efecto. Como contrapartida hay que apuntar que el carácter retrospectivo del estudio impone la necesidad de depender de fuentes de información preestablecidas, como son los censos y registros, cuya calidad es determinante en este tipo de estudios. Afortunadamente, como ya se ha comentado, la calidad de los registros nórdicos es excelente.
- b) Al estar basada en los censos poblacionales, la cohorte abarca a todos los sujetos de la población activa del país, que además, se sigue casi en su totalidad gracias al número de identificación personal y a la gran calidad de los registros suecos. De esta forma se evitan posibles sesgos de selección. Como ya se ha comentado, el uso de las tasas de la cohorte como referencia reduce también el posible efecto del trabajador sano.
- c) El elevado número de personas que forman la cohorte y las altas tasas de la enfermedad permiten tener potencia para poder hacer análisis desagregados o para estudiar ocupaciones o exposiciones poco frecuentes.

En el presente estudio se han utilizado técnicas multivariantes debido a la necesidad de controlar por ciertas variables potencialmente confusoras. En el caso de modelización de tasas, la herramienta de elección es la regresión de Poisson, en la que la variabilidad aleatoria es atribuida al número de casos observados en el estrato correspondiente.

5.1.2 Factores de confusión

Aunque el uso de bases de datos rutinarias como censos y registros presenta las ventajas señaladas anteriormente, también acarrea inconvenientes. Una de las principales limitaciones de este trabajo reside en la ausencia de información sobre aspectos muy

relevantes en relación con el melanoma tales como la exposición solar de cada sujeto, ya sea regular o intermitente. No obstante, se ha intentado incorporar al análisis algunas variables que podrían reflejar de forma indirecta la influencia de ésta última cuando se ha considerado que podían jugar el papel de factores de confusión. Así pues, la exposición habitual al sol estaría representada en parte por la zona geográfica en la que reside el sujeto, dada la relación existente entre latitud y radiación ultravioleta (Westerdahl y cols, 1992), mientras que la exposición solar intermitente, que en la población sueca se asocia en gran medida a viajes vacacionales a países soleados como España, se asocia al nivel socioeconómico y al tamaño municipal. A este respecto, hay que recordar que Eklund y Malec observaron que la asociación entre melanoma y tamaño municipal podía explicarse en gran medida por la relación entre el tamaño municipal con la frecuencia de viajes al extranjero, medida mediante un registro de sellos en los pasaportes (Eklund y Malec, 1978).

Tampoco disponemos de datos sobre el fenotipo cutáneo de los sujetos, otra característica que modula claramente el riesgo de padecer este tumor. Hay que señalar que uno de los criterios que se han usado para formar la cohorte ha sido restringir a misma a aquellos sujetos que figurasen el censo de 1960 además del de 1970. Este hecho probablemente ayuda a que la población que la compone sea racialmente más homogénea, ya que la inmigración en Suecia es mayoritariamente posterior a esta fecha. Se estima que menos del 1% de la cohorte son inmigrantes. (Andersen y cols, 1999). Sin embargo, carecemos de datos sobre fototipos cutáneos, color de ojos o de número de lunares, ya que ni el censo ni el registro de tumores recogen esta información.

5.1.3 Ocupación y tamaño municipal. Estabilidad temporal

Este trabajo utiliza como estimador de la ocupación de cada sujeto la que el cabeza de familia de su domicilio declaró que desarrollaba en 1970, es decir se basa en datos autoreportados. Warnryd et al. contrastaron la calidad de la información sobre la ocupación declarada en el censo sueco de 1980, encuestando a una muestra de 9000 sujetos llevada a cabo entre 1980 y 1981, encontrando que la información era concordante en el 72% de los sujetos (Warnryd y cols, 1989), lo que pone de manifiesto la existencia de cierto grado de mala clasificación en esta variable de exposición, que probablemente también se observe en los censos de 1960 y 1970 con los que nosotros hemos trabajado.

Otro aspecto a tener en cuenta es que se asume, para el análisis, que este empleo se mantuvo a lo largo del seguimiento. Este punto puede considerarse una limitación de nuestro estudio, aunque su repercusión probablemente será menor en los análisis centrados en el sector ocupacional que en los que estiman riesgos ocupacionales; probablemente los

universitarios que cambien de trabajo continúen ocupando puestos clasificables como sectores 0 o 1, mientras que un trabajador no cualificado encontrará empleo más habitualmente en sectores productivos. Por otra parte, teniendo en cuenta que para tumores sólidos se barajan periodos de latencia superiores a 10 años, las ocupaciones desempeñadas con posterioridad tendrían menor probabilidad de contribuir en la etiología de los melanomas detectados durante el periodo de seguimiento.

Disponemos, de todas formas, de datos ecológicos que permiten calibrar hasta que punto esta limitación puede ser asumible. La información disponible muestra que en Suecia el mercado laboral durante nuestro periodo de estudio era bastante estable. De acuerdo con Oyer et al (Oyer, 2007), en 1974, más del 92% de los trabajadores no manuales y del 88% de los trabajadores manuales empleados en empresas privadas llevaban al menos tres años trabajando en la misma. Según estos autores, los cambios de empleo se hicieron menos frecuentes en Suecia entre 1974 y 1982, volviéndose dramáticamente más habituales cerca de 1990. La estabilidad parece haber sido mayor en los trabajadores no manuales. Lazear et al (Lazear y Oyer, 2004) encontraron que en la cohorte de trabajadores suecos de 1971 cerca del 50% de los trabajadores no manuales conservaban la misma ocupación durante los 20 años siguientes, sin encontrar diferencias relevantes entre hombres y mujeres. El número de trabajadores manuales en las empresas, sin embargo, descendió entre 1974 y 1982 (Oyer, 2007), ya que éstos se desplazaron hacia puestos de trabajo no manuales o hacia el sector público. Otro dato que puede ser relevante, al menos al estudiar diferencias por clase social, es que en el periodo de estudio los salarios de los trabajadores no manuales cayeron un 8,5%, mientras que en las ocupaciones manuales sólo descendieron un 3,5%, reduciéndose, port tanto, las diferencias salariales entre ambos grupos.

En lo que respecta al lugar de residencia y al tamaño municipal, Hakansson (Håkansson, 2007) encontró que la tendencia a migrar decreció ligeramente durante nuestro periodo de estudio. Concretamente, entre 1971 y 1996 el número de personas que cambiaban de municipio bajó de 5,1 a 4,5%. La migración hizo aumentar la dispersion de la población en los años 70. Posteriormente, hubo una vuelta hacia las grandes áreas urbanas en la primera mitad de los 80, seguida de una nueva salida hacia la última mitad de la década.

5.1.4 Medida de la exposición a químicos

La existencia de ocupaciones con riesgos más elevados de lo esperable hace pensar en la existencia de agentes, a los que estos sujetos se exponen en su entorno laboral, que modificarían la probabilidad de aparición de este tumor. En general, las ocupaciones suelen usarse como indicadores indirectos de la verdadera exposición de interés. Para profundizar

Discusión

en el conocimiento sobre el riesgo asociado a determinados agentes químicos, hemos combinado nuestros datos con la información sobre exposición a químicos por ocupación procedente de una matriz elaborada específicamente para esta cohorte. La principal ventaja de esta estrategia es el mayor poder estadístico que se obtiene al acumular sujetos de varias ocupaciones con el mismo nivel estimado de exposición.

Como otros autores han señalado (Kogevinas y Hagmar, 2005;Olsen, 1988), incluyendo a los higienistas que han participado en este trabajo (Plato y Steineck, 1993), una de las principales limitaciones de estos estudios, que utilizan el enlace de registros con una matriz de exposición-ocupación, es que esta estrategia de medida lleva implícita la existencia de una importante mala clasificación de la exposición. En este caso, la mala clasificación puede proceder de diferentes fuentes:

- ❖ La matriz no tiene medidas directas, sino que proporciona estimaciones sobre la exposición a químicos en las ocupaciones evaluadas en los años 70, lo que también puede conllevar cierto grado de error.
- ❖ Para estimar la exposición se ha aplicado la matriz a la ocupación declarada en el censo, es decir, del trabajo del sujeto en un momento concreto y que, como ya se ha comentado, podría haber cambiado en el tiempo.
- ❖ En tercer lugar, los trabajos se clasifican de acuerdo con su probabilidad de exposición, lo que implica que por efecto de diseño una cierta proporción de trabajadores no expuestos serán clasificados como expuestos y viceversa. La matriz utiliza la clasificación de industrias con cuatro dígitos; esto puede hacer que se diluyan los grupos verdaderamente expuestos, algo que podría ser mejor estudiado con la clasificación industrial a cinco dígitos. Además, algunas categorías ocupacionales, como por ejemplo archivistas, bibliotecarios y disecadores, incluyen diferentes tareas con exposiciones diferenciadas. En el ejemplo mencionado, los disecadores utilizan arsénico como conservante, mientras que en las otras ocupaciones, más numerosas, no se usa este tóxico, lo que hace que en la matriz no se considere expuestos a los sujetos dentro de este grupo.
- ❖ Una limitación adicional en este caso, en el que se obtienen riesgos independientes por localización anatómica, es que la matriz no incluye información sobre la ruta de exposición o sobre la zona concreta del cuerpo que está en contacto con el agente en cuestión, lo que puede ser importante si existe la posibilidad de que el posible efecto de la sustancia en estudio sea local.

Aún reconociendo todas estas posibles fuentes de error, hay que tener en cuenta principalmente dos puntos importantes:

- ❖ La matriz permite aprovechar de forma simple y eficiente la información procedente de esta gran cohorte, incluso con carácter retrospectivo, proporcionando estimaciones de riesgo asociadas a la exposición a agentes concretos
- ❖ En esta ocasión, además, la estimación de la exposición ha sido llevada a cabo por higienistas expertos del propio país, que han diseñado una matriz específicamente pensada para esta cohorte y ventana temporal, lo que aumenta su especificidad y reduce el posible error de clasificación.

Finalmente, hay que señalar que, en cualquier caso, los problemas de mala clasificación que pueden producirse son de carácter no diferencial, lo que implica pérdida de potencia y sesgos en los estimadores hacia la hipótesis nula, con lo que las posibles asociaciones significativas encontradas probablemente son más intensas en la realidad.

5.1.5 Comparaciones múltiples

Los estudios ocupacionales poblacionales como el que aquí se presenta conllevan la realización de gran cantidad de comparaciones, lo que podría producir un cierto número de asociaciones significativas espúreas. La decisión sobre qué estrategia usar en este tipo de estudios a la hora de hacer frente a este problema es ya una discusión clásica en la que existen posiciones encontradas. Algunos autores son firmes partidarios de enfoques estadísticos que finalmente se traducen en la defensa del uso de valores p corregidos, para evitar los posibles falsos positivos (Bender y Lange, 2001; Ottenbacher, 1998; Thompson, 1998). El método más clásico para realizar este ajuste es el de Bonferroni, que en general se considera excesivamente conservador. Se han desarrollado otros métodos alternativos, como por ejemplo aquellos que minimizan la tasa de falsos positivos, procedimiento propuesto inicialmente por Benjamini, ampliamente utilizado hoy en día en los estudios genéticos (Benjamini y Yekutieli, 2005), pero no existe aún un método considerado como “*gold standard*” (Feise, 2002). Otros autores, (Feise, 2002; Rothman, 1990; Savitz y Olshan, 1995; Savitz y Olshan, 1998) abogan por adoptar un enfoque epidemiológico, afirmando que no existe fórmula alguna que pueda sustituir la evaluación crítica de cada asociación u observación que llama nuestra atención. Los estudios como el nuestro, cuyo objetivo es la generación de hipótesis, encuentran su verdadera “ p -ajustada” en el contraste con la información epidemiológica existente y en la replicación de los resultados en otros trabajos similares. De todas formas, hemos proporcionado una estimación de las asociaciones esperadas por azar para cada localización y análisis por sexos, junto con el número real de

asociaciones obtenidas. Además, queremos recordar de nuevo que se han tenido en cuenta diversos criterios para ponderar la plausibilidad de las asociaciones encontradas. En primer lugar, la consistencia entre los resultados obtenidos en el análisis de la cohorte y en el de la subcohorte, ya que aunque ambos análisis están muy relacionados, se han llevado a cabo de forma independiente. En segundo lugar, se ha concedido mayor credibilidad a los excesos de riesgo encontrados en trabajos con exposiciones ocupacionales similares. Por último, se ha prestado especial atención en la discusión a aquellas ocupaciones que ya habían sido recogidas en trabajos previos como trabajos con excesos de riesgo para melanoma.

5.2 Sobre los riesgos generales

Aunque el sexo, la edad y el lugar –que en este caso sería la localización anatómica de la lesión- son probablemente las variables más clásicas de la epidemiología, la investigación actual del melanoma, que descansa en gran medida en estudios de biología molecular, parece haber obviado bastante la importancia de estos factores. Sin embargo, ultimamente algunos autores están centrando de nuevo su atención en la distribución de los tumores en el cuerpo, sugiriendo que podrían existir diferentes vías biológicas que podrían originar el melanoma, y que su influencia relativa podría depender de la localización del tumor (Rivers, 2004). Si este fuese el caso, sería sencillo comprender por qué la relevancia de los factores de riesgo claramente establecido no es uniforme en todas las localizaciones (Cho y cols, 2005).

El tamaño de nuestra cohorte y el importante número de casos registrados nos han permitido estudiar las diferencias en los patrones de incidencia del melanoma entre los sexos y por localización simultáneamente. Nuestros resultados reflejan que existe una clara especificidad en la distribución de los riesgos por zona anatómica.

5.2.1 Distribución de los riesgos por edad y sexo

Nuestros datos muestran que en cabeza y cuello ambos sexos comparten el patrón de riesgo, mostrando un claro incremento exponencial del mismo con la edad. Estos hallazgos contrastan con los resultados obtenidos en el tronco, en donde los riesgos difieren entre hombres y mujeres. La diferente distribución por edad en esta localización, que no desaparece al ajustar por cohorte de nacimiento y que probablemente no pueda explicarse sólo por patrones de exposición solar, sugiere, al menos en esta localización anatómica, la posible existencia de una interacción entre edad y sexo.

El tronco es, con diferencia, la zona del cuerpo en la que existe mayor disparidad entre los dos géneros. Supone más de la mitad de los casos en los varones, mientras que en mujeres se sitúan en esta localización menos de la cuarta parte de las lesiones. En general estas diferencias se han atribuido a los patrones de vestimenta de hombres y mujeres. Sin embargo, la distribución de los lunares en los niños no apoya esta explicación basada en la manera de vestir: se han encontrado las mismas diferencias entre niños y niñas en la densidad de los lunares en la espalda y en las piernas, sin que los datos sobre la exposición solar en estos sujetos permitan justificar este patrón (Autier y cols, 2004; MacLennan y cols, 2003).

Hay otros puntos inconsistentes en la teoría que asume que la distribución anatómica del melanoma es un mero reflejo o un indicador del patrón de exposición solar. Aunque la mayor proporción de casos en las piernas podría tener relación con la costumbre femenina de llevar medias, que protegen menos del sol que los pantalones (Sinclair y Diffey, 1997), el llamativo predominio de los tumores en el tronco en los varones frente a las demás localizaciones anatómicas no puede explicarse de una forma tan sencilla. Hay que tener presente que, habitualmente, las actividades de ocio en los varones en las que los varones llevan el tórax descubierto suelen también implicar el uso de bañadores o pantalones cortos, exponiendo de esta forma las piernas a los rayos solares. En este sentido, hay que destacar el trabajo de Chen et al. (Chen y cols, 1996), que al estudiar estas diferencias entre los sexos, encontraron que las quemaduras locales debidas al sol o a la forma de vestir al realizar actividades acuáticas no parecían explicar la diferente localización de las lesiones. Además, la exposición solar en el tronco no es tan diferente entre hombres y mujeres: en la playa, los bañadores de cuerpo entero cubren parcialmente el tórax, pero una parte muy importante de las mujeres suecas, desde hace ya muchas décadas, utiliza bikinis en la playa o hace topless. Por otra parte, los vestidos veraniegos femeninos a menudo dejan al descubierto parte de la espalda y del escote.

Otra posible explicación podría ser un mayor uso de cremas protectoras solares en las mujeres, pero el posible efecto preventivo de estos productos frente al melanoma aún no está probado (Vainio y cols, 2001). Así pues, ante exposiciones similares lo esperable sería encontrar tasas similares de melanoma torácico en hombres y mujeres, pero la realidad es muy diferente. En nuestra cohorte, la razón entre las tasas de incidencia de hombres y mujeres es mayor de 2.

En realidad, como ya se ha apuntado en la introducción, la relación entre el sol y el melanoma parece ser muy compleja y no se comprende en su totalidad. Aunque Chen et al. (Chen y cols, 1996) encontraron que los antecedentes de quemaduras solares en una parte

Discusión

concreta del cuerpo se asociaban al riesgo de desarrollar el melanoma en esa zona anatómica, aún no está claro si el efecto que produce la exposición al sol de la piel en relación con el melanoma es local, es decir, se limita a la zona expuesta, o si en realidad el sol simplemente facilita el desarrollo del melanoma en ciertas localizaciones anatómicas con mayor tendencia a presentar este tumor (Weinstock, 1996).

Según Rees (Rees, 2003), las diferentes partes del cuerpo están pre-programadas para tener diferente número de melanocitos y producen diferente cantidad de melanina, aunque la concentración y tipo de melanina varían con la edad y el sexo, siendo los niños más pálidos que los adultos, y las mujeres más pálidas que los hombres. Algunos autores han sugerido además, hace ya tiempo, que los melanocitos en diferentes zonas del cuerpo podrían también diferir en su susceptibilidad a la malignización (Green, 1992), lo que justificaría los diferentes patrones de riesgo en las localizaciones anatómicas que se encuentran en nuestro estudio, en la línea de lo que apuntan otros trabajos (Cho y cols, 2005).

Como ya hemos comentado, varios autores están volviendo a centrar la atención en el análisis de la distribución anatómica de las lesiones, sugiriendo que podría haber diferentes rutas biológicas que conduzcan a la aparición de este tumor, y que su relevancia puede ser diferente entre las diversas zonas del cuerpo (Rivers, 2004). Los melanomas que aparecen en piel sin señales de daño por exposiciones solares crónicas presentan frecuentes mutaciones en el oncogen BRAF (Bastian y cols, 2003; Curtin y cols, 2005; Maldonado y cols, 2003; Whiteman y cols, 1998; Whiteman y cols, 2003), y parecen estar asociadas a determinadas variantes de MC1R (Landi y cols, 2006), mientras que en los que hay señales de lesiones asociadas a la exposición crónica al sol como las queratosis solares, más habituales en cabeza y cuello, son más probables la sobreexpresión de p53 (Purdue y cols, 2005), y las mutaciones somáticas en otros genes como *KIT* (Curtin y cols, 2006).

Si se admite la posibilidad de que existan diferentes vías biológicas que desemboquen en la aparición del melanoma, y éstas se asocian con la localización anatómica, también podrían identificarse mecanismos biológicos subyacentes que justificasen la diferente distribución de este tumor en hombres y mujeres. Según nuestros resultados, el tronco parece la localización con más posibilidades para investigar estas diferencias. Además de los datos ya mencionados, hay otras evidencias que apoyan la especificidad de los melanomas en esta zona: los tumores del tronco se asocian con mayor frecuencia a nevos preexistentes, y tienen mayor relación que otras zonas con rasgos con componentes genéticos, que podrían reflejar susceptibilidad al melanoma, tales como número total de lunares o historia familiar de la enfermedad (Masback y cols, 1999).

Otro aspecto interesante que merece la pena resaltar es el hecho de que la disparidad en las tasas de incidencia en esta localización entre hombres y mujeres no se da en todos los grupos de edad. Los datos de este trabajo reflejan cómo en los sujetos menores de 40 años, la incidencia es similar en ambos sexos. Sin embargo, a partir de este grupo de edad, y principalmente en la etapa posmenopáusica de la mujer, toman caminos divergentes. Mientras que en los hombres la incidencia asciende de forma continuada, en las mujeres se estabiliza. En los modelos multivariantes, lo que se observa es que, tras ajustar por el resto de las variables, en las mujeres apenas se observan diferencias de riesgo significativas en esta localización entre los diferentes grupos de edad, lo que contrasta en gran medida con el aumento constante del riesgo en los varones.

Una posible explicación de estas diferencias podría ser un efecto cohorte: las mujeres de las cohortes más antiguas podrían haber tenido menos exposición solar que los hombres en esta localización, mientras que en los grupos de edad más jóvenes ambos sexos tendrían exposiciones más similares. Para testar esta hipótesis hemos ajustado modelos de poisson de edad-periodo-cohorte, con el fin de observar el efecto de la edad ajustado por periodo y cohorte. Como se muestra en la figura recogida en este apartado, el efecto edad en el tórax, ajustado por estos dos factores, es prácticamente igual a la distribución de las tasas específicas en esta localización.

Otra manera de testar la hipótesis del efecto cohorte sería contrastar nuestros datos con los de la incidencia correspondientes a años posteriores. Si las diferencias entre hombres y mujeres en tórax se debiesen a una creciente homogeneidad en los comportamientos, la distribución de las tasas de incidencia en tórax por grupos de edad en los últimos años debería ser más parecida entre los sexos. Los últimos datos disponibles sobre incidencia en Suecia, que corresponden al año 2004, muestran un patrón de incidencia por edad en tórax similar al encontrado en nuestra cohorte (Centre for Epidemiology, 2005), a pesar de que nuestros datos corresponden a casos diagnosticados en las dos décadas anteriores –1971-1989. Además, esta divergencia en tórax entre hombres y mujeres se ha descrito también en otros países como Alemania (Stang y cols, 2003), Canada (Elwood y Gallagher, 1998) o Nueva Zelanda (Bulliard, 2000).

Esta curiosa diferencia en la distribución del riesgo por edad entre hombres y mujeres en tronco, que en el caso de las mujeres recuerda a los cambios en la incidencia de cáncer de mama asociados con la menopaúsia, podrían apoyar la hipótesis de que las hormonas sexuales jueguen un papel modulador, específicamente en tronco femenino. Hay algunos datos que sugieren una relación entre los estrógenos con el melanoma. Se sabe que los estrógenos aumentan el número de melanocitos y modifican su contenido en melanina (Jee

y cols, 1994). Además, es interesante resaltar que los nevi displásicos y los melanomas en mujeres parecen, en general, presentar tinciones más intensas que los hombres al buscar receptores beta estrogénicos (Schmidt y cols, 2006). También se sabe que la expresión de MC1R –el gen que regula la forma de los melanosomas y la concentración y tipo de melanina que contienen (Rouzaud y cols, 2005), cuyas variantes no funcionales se asocian a mayor riesgo de melanoma (Palmer y cols, 2000), en especial en las zonas generalmente no expuestas al sol (Landi y cols, 2006) – está modulada por las hormonas sexuales (Scott y cols, 2002). Este gen parece tener incluso efectos funcionales diferentes en hombres y mujeres (Mogil y cols, 2003)

En estos momentos, sin embargo, la evidencia sobre el posible rol de estas hormonas en la aparición del melanoma es poco concluyente, como ya se ha comentado en detalle en la introducción. Hay que recordar, sin embargo, que se han publicado muy pocos estudios que hayan estudiado factores reproductivos u hormonales en relación con el melanoma que hayan intentado aportar información específica para las diferentes localizaciones anatómicas, y los existentes tienen tamaños muestrales excesivamente reducidos (Beral y cols, 1977; Zanetti y cols, 1990), lo que limita la potencia estadística a la hora de encontrar posibles asociaciones. El posible papel de las hormonas sexuales en los melanomas de tronco queda, por tanto, como un tema pendiente de estudiar en profundidad.

En conclusión, si hay diferentes vías biológicas que puedan originar este tumor y ésta parecen tener relación con la distribución anatómica de las lesiones, hay que contemplar la posibilidad de que el sexo pueda estar jugando un papel modificador en este escenario; es decir, habría que investigar la posible existencia de una interacción entre la localización y el sexo, siendo, quizás, los melanomas torácicos los candidatos más indicados para comenzar a profundizar en el estudio de esta hipótesis. Falta aún información que aclare este panorama. Por tanto, en esta era liderada por la epidemiología molecular, las variables básicas de la epidemiología clásica como son la edad y el sexo, pueden todavía aportar pistas esenciales, por lo que no deberían ser ignoradas

5.2.2 Clase socioeconómica y ruralidad

Aprovechando la oportunidad que supone el disponer de información sobre la ocupación de todos los sujetos de la cohorte, hemos estudiado el riesgo de melanoma por clase social, usando como el sector ocupacional al que pertenece en sujeto como estimador de su nivel socioeconómico. La asociación clásicamente descrita de este tumor con clase social se achaca, en general, a diferencias en estilos de vida, y, en Suecia, se ha relacionado también con una mayor exposición solar en tiempo de ocio, sobre todo por vacaciones en el sur de

Europa. Se ha descrito una asociación significativa entre viajar con frecuencia y el elevado nivel educativo (Westerdahl y cols, 1992) o la alta clase social (Vagero, 1986), si bien parece que estas diferencias se han ido atenuando en el tiempo.

Los resultados obtenidos en este trabajo muestran que, en los varones, los trabajadores no manuales, que incluyen a los grupos con mayor nivel de estudios y presumiblemente también mayor estatus socioeconómico, tienen un riesgo significativamente mayor de tener la enfermedad en todas las localizaciones excepto en cabeza y cuello. Hay que recordar que, como ya se ha comentado, a lo largo del periodo de estudio hubo una reducción clara en las diferencias salariales entre trabajadores manuales y no manuales en el país; a pesar de esta homogeneización las diferencias sociales entre los sectores ocupacionales son claras.

Estos resultados son concordantes con los encontrados por Hemminki et al (Hemminki y cols, 2003b; Hemminki y Li, 2003) también en Suecia, que mostraban que el melanoma tenía una de las asociaciones más marcadas y estables con los altos niveles educativos en ambos sexos, aunque de nuevo claramente más marcada en los varones. Nuestros resultados también muestran que la asociación con nivel socioeconómico no es tan evidente en el caso de las mujeres como en el de los hombres.

Esto podría deberse en parte a las diferencias existentes en la estructura laboral entre ambos sexos. Más del 50% de las mujeres pertenecen a los sectores I a III frente a sólo un tercio de los hombres, y probablemente el sector de ventas y trabajo administrativo, e incluso el sector servicios incluyan los trabajos femeninos mal pagados, mientras que los peores trabajos masculinos posiblemente pertenecen a los sectores VII y VIII que incluyen el sector producción.

Otra explicación alternativa podría ser que el puesto de trabajo resultase ser una medida menos adecuada de nivel socioeconómico para las mujeres que para los hombres. Como ya se ha indicado, entre ellas hay un número considerable de mujeres que trabajan a jornada parcial, mientras que en los varones este porcentaje es mínimo.

Existen aún debates sobre la manera más adecuada de medir la clase social en las mujeres. Algunos autores (Goldthorpe, 1983; Lee y Strickland, 1980) defienden que a las mujeres habría que asignarles el estatus de sus maridos, ya que consideran que las condiciones laborales de la mujer dependen de su rol como amas de casa y del de la clase social de sus parejas. De hecho, Lee y Strickland encontraban una asociación muy marcada entre la clase social y la mortalidad por melanoma en las mujeres según el nivel ocupacional de su pareja (Lee y Strickland, 1980). Otros, por el contrario, argumentan que esta postura refleja una

vision patriarcal de la sociedad (Acker, 1973), ya que la ocupación propia define en parte el papel que representa cada persona en la sociedad, modulando tanto su rol dentro de la casa como en el mundo laboral-, a la vez que determina sus ingresos en una parte importante de los casos (Liberatos y cols, 1988). Libetatos et al. han señalado la extrapolación de la clase del marido a la mujer va perdiendo cada vez más validez tanto por la creciente incorporación de la mujer al mercado laboral, -que en el caso de Suecia era ya cercana al 50% en los años 70- así como al paulatino incremento de los hogares en los que la cabeza de familia es la mujer (Liberatos y cols, 1988). Existe una tercera postura, que plantea que tanto en el caso de los varones como en el de las mujeres, lo más adecuado es utilizar indicadores propios del hogar familiar (Krieger y cols, 1999), pero en este caso esta información no estaba disponible.

Una explicación alternativa de esta divergencia de efecto entre los sexos podría ser que hubiese mayor homogeneidad en aquellos aspectos del estilo de vida que se relacionan con el melanoma entre las mujeres de la cohorte. Hay que tener presente que nuestra cohorte incluye sólo personas ocupadas. Aunque este hecho nos ha permitido disponer de indicadores personales sobre clase social tanto para hombres como para mujeres, también ha tenido como consecuencia que la cohorte tenga mayor proporción de hombres que de mujeres. Sólo la mitad de la población femenina en los grupos de edad de nuestra población estaba ocupada en los años 70, frente a la casi total ocupación de los hombres suecos en esas fechas (Andersen y cols, 1999). Quizás las mujeres trabajadoras, que difieren de las amas de casas en muchas características relacionadas con el estilo de vida (Blair y cols, 1999), constituyen un subgrupo de mujeres más homogéneo entre si que los varones, atenuando por tanto las posibles diferencias de riesgo entre sectores ocupacionales. Entre las mujeres suecas, además, son muy comunes las conductas para broncearse tales como tomar el sol (Boldeman y cols, 2001) o uso de lámparas de rayos UVA (Autier, 2004). Estas costumbres, sin embargo, son algo menos habituales entre los varones.

Un dato que apoyaría esta mayor homogeneidad comportamental femenina viene dado por las diferencias en el patron de riesgo encontrado en hombres y mujeres con respecto al tamaño municipal, que no se puede atribuir a problemas en la clasificación social de las mujeres. Aunque no se ha estudiado con mucho detalle la asociación entre melanoma y ruralidad, en general parecen encontrarse riesgos más pequeños en las ciudades pequeñas, (Doll, 1991), lo que probablemente refleja diferencias de comportamiento (Westerdahl y cols, 1992). De nuevo hay que recordar que en Suecia se ha descrito una asociación entre el tamaño municipal y la frecuencia de viajes al extranjero, estimada mediante la información sobre el uso de pasaportes (Eklund y Malec, 1978). Aase et al (Aase y Bentham, 1996)

también encontraron mayores incidencias en las ciudades con más de 10.000 habitantes, a pesar de detectar también una cierta tendencia hacia la convergencia en el tiempo. Resultados similares se han descrito también ambos sexos en Holanda (Schouten y cols, 1996). Hay que señalar que otros autores no han encontrado una relación clara entre melanoma y tamaño municipal (DeChello y Sheehan, 2006).

Hoy en día, las líneas aéreas de bajo coste, junto con los paquetes turísticos con “todo incluido” han hecho que los viajes a destinos soleados sean asequibles a muchas más personas. También se ha popularizado mucho en Suecia el uso de lámparas de rayos UVA, con prevalencias de exposición entre 18-49 años descritas de hasta un 83% (Bataille y cols, 2005). Este aumento generalizado de la exposición a UV podría hacer que en un futuro el riesgo de tener melanoma sea más uniforme con respecto a la clase social, o al tamaño municipal. Es más, la asociación con la clase social podría incluso invertirse, como ha ocurrido con el tabaquismo, si las clases más altas adoptan hábitos de conducta más saludables, tendentes a evitar la exposición solar. Curiosamente, una encuesta llevada a cabo en adolescentes suecos encontraba una clara asociación entre el tabaquismo y el uso de este tipo de instalaciones para el bronceado (Boldeman y cols, 2003).

Con respecto a las localizaciones anatómicas estudiadas, el resultado más llamativo en este apartado es el patrón de riesgo específico, común a ambos sexos, que muestran los melanomas de cabeza y cuello, y que se caracteriza por una gran homogeneidad del riesgo en todos los grupos ocupacionales y en todos los tamaños municipales. Curiosamente, esta es la única localización en la que hay una proporción de casos similar en hombres y en mujeres, existiendo en ambos, como ya se ha comentado, un incremento de riesgo exponencial con la edad. Estos datos son coherentes con los obtenidos por otros autores en donde resaltaban que los melanomas en esta localización parecen presentar un perfil epidemiológico –y quizás biológico- diferenciado (Stang y cols, 2003). Estos tumores, que suelen diagnosticarse a edades algo mayores (Whiteman y cols, 2006), parecen asociarse a exposiciones crónicas e inintencionales al sol (Stang y cols, 2003;Whiteman y cols, 1998), encontrándose en esta localización una mayor proporción de melanomas sobre léntigo maligno que en las demás zonas (Gillgren y cols, 1999;Newell y cols, 1988), y siendo también más habitual detectar queratosis actínicas u otras lesiones derivadas de la exposición solar (Whiteman y cols, 2006).

En resumen, mientras las diferencias de riesgo entre hombres y mujeres parecen sugerir una mayor homogeneidad en los comportamientos femeninos relacionados con la exposición a radiación ultravioleta en nuestra cohorte, el patrón epidemiológico particular que presentan los melanomas de cabeza y cuello, común a los dos sexos, apoya las teorías

que defienden la existencia de diferentes vías biológicas de aparición del melanoma que tienen también relación con la localización anatómica de la lesión.

5.3 Sobre los riesgos ocupacionales

Para muchos autores, la causa más probable del incremento en la incidencia del melanoma maligno en poblaciones caucásicas es el progresivo cambio que se ha producido en el patrón de exposición solar – de ocupacional a recreativo- (Armstrong y Kricger, 1994). Sin embargo, nuestros resultados corroboran la existencia de profesiones con mayor riesgo de desarrollar este tumor, y los viajes en periodo vacacional y las actividades de ocio no parecen ser razón suficiente para poder explicar estas variaciones. El patrón de riesgos ocupacionales es diferente en hombres y mujeres, a la vez que nuestros resultados ponen de manifiesto la existencia de diferencias importantes en el análisis por localizaciones anatómicas, tampoco atribuibles, en principio, a desplazamientos a zonas soleadas. Westerdahl (Westerdahl y cols, 1992) no encontró diferencias en la frecuencia de viajes al extranjero entre los suecos con melanoma en el tórax y los que los presentaban en otras localizaciones anatómicas. En este sentido, el hecho de que en el cálculo de los estimadores de riesgo para cada trabajo en el análisis intrasector se haya usado como población de referencia a los sujetos dentro del mismo sector ocupacional, permite controlar parcialmente por estos factores, ya que están muy relacionados con el estatus socioeconómico.

Otro aspecto general relevante a tener en cuenta en el análisis de riesgos ocupacionales es que para ser incluido en la cohorte era requisito indispensable que el sujeto estuviese ocupado. Esto permite evitar el sesgo del trabajador sano, al dejar fuera de nuestro grupo de comparación a las personas que no trabajan por cualquier causa, incluidos motivos de salud.

5.3.1 Hombres

Para el conjunto de casos de melanoma, nuestros resultados muestran, en primer lugar, un exceso de riesgo significativo tanto en la cohorte como en la subcohorte en los dentistas. Ya se había descrito un exceso en este colectivo en un análisis de riesgos por ocupación realizado con datos de incidencia combinados de los países nórdicos, así como en los análisis específicos de la información de Noruega, Suecia y Dinamarca (Andersen y cols, 1999), de Inglaterra (Vagero y cols, 1990), Suiza (Bouchardy y cols, 2002) o Estados Unidos (Goodman y cols, 1995).

También los tipógrafos y litógrafos presentaron un exceso consistente y significativo. En un análisis más específico, Nielsen et al (Nielsen y cols, 1996) estudiaron una cohorte de litógrafos en Dinamarca, encontrando un RR significativo de 3,4. También los registros de cáncer suizos (Bouchardy y cols, 2002) mostraban un OR significativo de 1,6 para el conjunto de los impresores, y de 1,7 para la categoría que incluye a los litógrafos. Se han descrito excesos de mortalidad por melanoma en impresores en Estados Unidos y Francia (Dubrow, 1986;Luce y cols, 1997), e incidencias más elevadas en esta ocupación en el análisis de los datos de incidencia combinados de cuatro países nórdicos, entre los que se incluía Suecia (Andersen y cols, 1999).

Resulta muy sugerente la hipótesis que atribuye estas las asociaciones en estos dos oficios al uso que se hace en estas ocupaciones de fuentes artificiales de UV (McKinlay, 1977), lo que podría también justificar el alto RR para fisioterapeutas en nuestra subcohorte, ya que éstos también están expuestos a las mismas (McKinlay, 1977). Sin embargo, esta hipótesis no explica los resultados negativos obtenidos en otros trabajos en los que existe una conocida exposición a radiación ultravioleta, como ocurre con los soldadores. La distribución anatómica de los casos plantea, además, interrogantes sobre la forma en la que dichas fuentes podrían estar ejerciendo su efecto. La teoría más comúnmente aceptada que explica la relación del sol con esta neoplasia se basa en el efecto de las exposiciones solares intermitentes en zonas normalmente cubiertas, lo que apunta a un efecto local de los UV, frente a los puntos de vista que defienden un “incremento genérico” de riesgo, no limitado a la zona expuesta (Weinstock, 1996). En este sentido, Chen et al. (Chen y cols, 1996) encontraron que los antecedentes de haber tenido quemaduras solares en una parte del cuerpo determinada parecían estar relacionados específicamente con el desarrollo del tumor en esa zona concreta. Si se espera que los rayos ultravioletas procedentes de fuentes artificiales tengan un efecto análogo al del sol, habría que resaltar el hecho de que las personas ocupacionalmente expuestas a las mismas en general trabajan vestidas, lo que limita la exposición principalmente a cabeza y cuello, manos y a brazos si se lleva manga corta. Nuestros datos reflejan un exceso de riesgo no significativo, pero consistente en cabeza y cuello para los dentistas, y riesgo significativamente elevado en brazos en litógrafos y tipógrafos, pero en ambas ocupaciones existe también un exceso de riesgo en tórax que no puede deberse a efectos locales de la radiación. En los registros suizos, el incremento de riesgo en impresores- que incluían a los litógrafos- (Bouchardy y cols, 2002) era significativo en piernas, y también se encontraron riesgos altos, aunque no significativos, en cabeza y cuello y tórax. En la cohorte danesa de litógrafos, cuatro de los cinco casos detectados estaban situados en el tronco. De todas formas, como aún existen incógnitas

Discusión

importantes en la relación sol-melanoma, es posible que el efecto de la exposición a rayos ultravioleta combine tanto efectos locales como generales.

Los empresarios agrícolas y forestales también mostraron riesgos elevados en todas las localizaciones excepto en las piernas. Esta asociación, que no se observa cuando tomamos como referencia la cohorte completa (Anexo III), podría deberse a que esta ocupación tenga mayor nivel socioeconómico que el resto de las ocupaciones en este sector. Los agricultores no presentan riesgo elevado de melanoma en la mayoría de los estudios (Acquavella y cols, 1998). Es interesante señalar que en nuestro estudio los capataces y supervisores forestales tenían un RR significativo de 3 en miembros inferiores; el uso de la cohorte global como referencia no modifica estos resultados de forma substancial.

Los jefes portuarios y los fareros, escluseros y operarios de transporte, que podrían estar expuestos de forma intermitente al sol, tenían un exceso de riesgo general, con alto RR en tronco y cabeza y cuello. Los operarios de camiones y vagones transportadores tenían resultados similares.

Es de especial interés el exceso de riesgo, antes no descrito, en los peleteros, encontrado tanto en la cohorte como en la subcohorte para los melanomas en conjunto, y para melanomas torácicos o de miembros superiores. Este resultado adquiere mayor relevancia a la vista del riesgo elevado obtenido en los curtidores y preparadores de pieles, también implicados en la misma cadena de producción. Una de las sustancias a las que se exponen los peleteros es el tricloroetileno, que se asoció a un exceso de riesgo de melanoma en un estudio canadiense de casos y controles (Fritschi y Siemiatycki, 1996). También se ha descrito un incremento de la incidencia de este tumor en una comunidad californiana en la que el agua de bebida estaba contaminada con perclorato amónico y tricloroetileno (Morgan y Cassady, 2002). Sin embargo, el hecho de que ambas etapas en el procesamiento de las pieles tengan excesos significativos sugiere que pueda haber alguna exposición común en ambas que se asocie al melanoma; quizás las altas temperaturas a las que se somete a las pieles durante el planchado que se realiza en la elaboración de las prendas de piel tengan como consecuencia indirecta la movilización de restos de tintes o químicos usados por los preparadores de pieles. También encontramos mayor riesgo de melanoma en los diseñadores y cortadores de patrones, con un significativo $RR > 2$ para todos los casos en conjunto, cabeza y cuello y piernas.

Es interesante señalar que los ensambladores e instaladores de líneas eléctricas mostraron un exceso de riesgo consistente en todas las localizaciones, aunque sólo alcanzó significación estadística en tórax y brazos. Hay que recordar, como se señalaba en la

introducción, que se han descrito riesgos altos de melanoma en trabajadores del sector de la electricidad, tanto con riesgos ajustados por nivel socioeconómico (Fear y cols, 1996) como sin dicho ajuste (Fear y cols, 1996;Fritschi y Siemiatycki, 1996;Olin y cols, 1985;Robinson y cols, 1999). Este exceso de riesgo se ha relacionado con la posible exposición cutánea a bifenilos policlorados (PCBs). Loomis et al. han encontrado incluso una relación dosis-respuesta entre PCB y melanoma (Loomis y cols, 1997), aunque sus hallazgos no han sido replicados en otros estudios. El exceso de incidencia encontrado en todas las localizaciones anatómicas apunta hacia una exposición que afecte a todo el cuerpo, como podría ser la contaminación de la ropa de trabajo por PCBs, pero se han propuesto otras explicaciones alternativas. En todos estos trabajos existe exposición a campos electromagnéticos (EMF), como ocurre también en el caso de los instaladores y reparadores de teléfonos y telégrafos que presentaron riesgos globales elevados, con un RR superior a 1 aunque no significativo en tronco. Como ya hemos comentado en la introducción, algunos trabajos han encontrado asociación entre EMF y el melanoma (Floderus y cols, 1999;Verkasalo y cols, 1996), pero aún no existe suficiente evidencia científica que avale esta relación.

Los trabajadores de vidrio, alfarería y cerámica no especificada mostraron riesgos elevados tanto en los datos globales como en cabeza y cuello y miembros inferiores. Junto con ella, otras dos ocupaciones de la industria del vidrio (sopladores y cortadores de vidrio, y trabajadores de hornos de vidrio y de cerámica) tenían riesgos casi significativos si se tienen en cuenta todos los melanomas, y la segunda de ellas tenía un riesgo significativo de RR de 3,18 en torax. Estos resultados no se han encontrado previamente, ni siquiera en un estudio específicamente llevado a cabo en la industria del vidrio sueca, aunque estos datos no incluían ajuste por nivel socioeconómico (Wingren y Axelson, 1987). El ambiente laboral en esta industria es muy complejo, y los trabajadores entran en contacto con una gran variedad de sustancias peligrosas, incluyendo metales y metaloides como el arsénico o el plomo en el caso del cristal artístico (Wingren y Axelson, 1993).

Se suele considerar que cabeza y cuello son partes del organismo con exposición crónica al sol, con mayores proporción de melanomas sobre léntigo maligno (Cox y cols, 1996;Gillgren y cols, 1999), cuyo factor de riesgo más comunmente aceptado es la exposición acumulada a la radiación ultravioleta (Cohen, 1995). Así pues, sería esperable encontrar en esta localización excesos de riesgo en trabajadores que están mucho tiempo al sol. De hecho algunos autores han encontrado riesgos elevados en ocupaciones tales como trabajadores de la construcción (Hakansson y cols, 2001), o agricultores (Bouchardy y cols, 2002). Nuestros datos, por el contrario, muestran un claro predominio de ocupaciones que se desempeñan en el interior de los edificios, y la mayoría pertenecientes a sectores de niveles

sociales más altos. No tenemos ninguna hipótesis específica que permita explicar el elevado RR encontrado en los profesores de universidad, sacerdotes, compositores y músicos, o trabajadores sociales. Quizás puedan existir diferencias entre ellos y los demás profesionales de este sector ocupacional en el número de viajes al extranjero, aunque esto no explicaría por qué no tenían riesgos elevados en las demás localizaciones. Se han encontrado riesgos altos en profesores y religiosos en Noruega y Finlandia (Andersen y cols, 1999) o en Suiza (Bouchardy y cols, 2002), pero los estimadores ajustados por clase social, sólo proporcionados por este último estudio, no confirmaban este exceso. Varios trabajos han encontrado riesgos elevados en químicos (Andersen y cols, 1999; Hunter y cols, 1993), aunque en nuestro caso, este exceso se encontraba básicamente en tumores de cabeza y cuello. Finalmente, hay que comentar que un estudio italiano mostraba niveles altos de melanoma en laminadores de metales, en la línea de nuestros datos (Magnani y cols, 1987).

Los desollinadores mostraron una distribución peculiar de las lesiones, con excesos de incidencia tanto en brazos como en piernas, aunque sólo significativos en los primeros. En esta ocupación sólo uno de los seis casos registrados se situó en el tórax, lo que podría sugerir que hubiese algún contacto cutáneo en las otras localizaciones que favoreciese el desarrollo de este tumor. El estudio suizo no encontró ningún caso en esta ocupación (Bouchardy y cols, 2002).

En miembros inferiores, hay que destacar el elevado riesgo encontrado en el grupo de pilotos aéreos, oficiales de vuelo e ingenieros aeronáuticos. Es frecuente encontrar en la bibliografía resultados que sugieren un exceso de melanoma entre las tripulaciones aéreas, generalmente con riesgos relativamente altos (Gundestrup y Storm, 1999; Haldorsen y cols, 2000; Rafnsson y cols, 2000; Vagero y cols, 1990). Un metaanálisis publicado recientemente proporcionaba un estimador de RR combinado para pilotos varones, ajustado por clase socioeconómica, de casi 2 (Ballard y cols, 2000). El mayor riesgo encontrado en estas ocupaciones se ha atribuido generalmente a una mayor exposición solar, más debido a que entre sus destinos puede haber viajes a lugares muy soleados que a los trayectos en sí mismos, pues según Diffey et al. (Diffey y Roscoe, 1990), la exposición a rayos ultravioleta en la cabina del avión es muy baja. Se han propuesto como explicaciones alternativas otros posibles factores laborales, como las perturbaciones de la melatonina por los viajes transoceánicos o la radiación, ya que el riesgo parece aumentar con las horas de vuelo (Gundestrup y Storm, 1999; Rafnsson y cols, 2000). Sin embargo, el hecho de encontrar el incremento de riesgo especialmente en las piernas podría reforzar la hipótesis del patrón de exposición solar diferenciado por el uso de pantalones cortos en los destinos tradicionalmente considerados como de "sol y playa". Los estudios publicados no permiten

contrastar si los riesgos elevados encontrados en otros trabajos son debidos también a miembros inferiores, ya que no proporcionan estimaciones de riesgo específicas por localización anatómica del tumor y, generalmente, tampoco aportan datos sobre la misma.

Dado que la localización más frecuente en los varones de nuestra cohorte es el tronco, los resultados obtenidos en esta zona del cuerpo son muy similares a los que hemos comentado en el análisis global, con todos los casos de melanoma, aunque con algunas excepciones, como por ejemplo, el riesgo encontrado en los veterinarios.

Como en nuestro caso, Goodman et al. (Goodman y cols, 1995) encontraron un exceso de riesgo significativo en esta localización para los trabajadores que trabajan total o parcialmente al aire libre, tras ajustar por nivel educativo y lugar de nacimiento. En general, es difícil pensar en exposiciones en el entorno laboral que se produzcan de forma preferencial en el tronco, que habitualmente está cubierto por la ropa. Sin embargo, si existen agentes que puedan jugar un papel promotor global para este tumor, sus efectos deberían apreciarse también en esta localización que representa el 32% del total de la superficie cutánea (Bulliard y cols, 1997).

Los coeficientes de correlación mostraron que, globalmente, el patrón de riesgo era diferente en tórax y miembros, mientras que los resultados en miembros superiores e inferiores estaban significativamente relacionados. Este curioso resultado podría quizás deberse a que brazos y piernas tengan un patrón similar de exposición a agentes asociados con melanoma, ya sean de origen ocupacional o no, incluyendo la radiación UV. Otra explicación alternativa podría ser que, si existen diferentes vías que den origen al melanoma, como han propuesto algunos autores (Bataille y cols, 1998;Whiteman y cols, 1998), quizás en estas dos zonas del cuerpo puedan estar funcionando mecanismos biológicos más similares a los que causan los tumores torácicos

Es interesante remarcar que los riesgos de cabeza y cuello no mostraron correlación con los de los brazos, y sin embargo, sí se encontraron una pequeña, pero significativa asociación con tronco y piernas.

En resumen, la alta incidencia encontrada en los dentistas en el tronco sólo apoya el posible papel etiológico de fuentes artificiales de UV en el entorno ocupacional si se asume que su efecto no se limita a las partes de la piel expuestas a la misma. Los altos riesgos en determinadas localizaciones y la inusual distribución de los casos en ocupaciones como los desolladores, los laminadores de metales o los trabajadores de vidrio, alfarería y cerámica no especificados sugieren que pueden existir en estos trabajos exposiciones a agentes que

tengan un efecto local. También deberían investigarse en más detalle los excesos de riesgo generalizados en instaladores eléctricos y en instaladores de teléfono y telégrafo, así como el encontrado en trabajadores de hornos de vidrio y cerámica y en los del procesado de las pieles deberían investigarse en más detalle. En relación con las correlaciones entre los riesgos ocupacionales en las diferentes localizaciones, los patrones diferentes pueden indicar una distribución de exposiciones no homogénea con respecto a la localización anatómica o a diferencias en susceptibilidad entre las diferentes partes del cuerpo

5.3.2 Mujeres

Se podría considerar a Suecia como el candidato perfecto para analizar ocupación femenina y melanoma, dadas sus elevadas tasas de incidencia (Centre for Epidemiology, 2005) y la elevada participación de las mujeres en la fuerza laboral del país, que se acercaba al 50% ya en 1970 (Andersen y cols, 1999)

Este estudio permite remarcar de nuevo la importancia de estudiar los riesgos ocupacionales en hombres y mujeres de forma independiente. Bien por razones biológicas, bien por diferencias de género, nuestros datos en mujeres reflejan en general resultados diferentes a los de los varones, si bien hay que tener presente también que el grupo de comparación, formado por el resto de ocupaciones, es diferente en hombres y mujeres.

Sólo una ocupación mostró excesos de riesgo en cabeza y cuello, lo que entra dentro de las previsiones de excesos debidos al azar en esta localización. Esto hace suponer que los factores ocupacionales no juegan un papel importante en las mujeres en esta parte del cuerpo, a pesar de ser probablemente una de las zonas de la piel más expuestas.

De acuerdo con nuestros resultados, al menos cinco ocupaciones relacionadas con la educación tenían excesos significativos o casi significativos de tener melanoma en la cohorte completa, tanto en el análisis general como en el intrasector. La localización más habitual con riesgos altos en este grupo de ocupaciones era el tórax, mientras que no había excesos en cabeza y cuello. Los empleos del sector educativo se han asociado repetidamente con los excesos tanto en varones (Andersen y cols, 1999; Bouchardy y cols, 2002; Goodman y cols, 1995) como en mujeres (Andersen y cols, 1999). (Gallagher y cols, 1986; Vagero y cols, 1990) Hay que destacar que este incremento de riesgo se ha encontrado en todo el espectro laboral del sector, desde los profesores de las escuelas infantiles hasta los profesores universitarios. No tenemos razones claras que puedan explicar estos excesos de riesgo, excepto, quizás, el disponer de periodos vacacionales más prolongados. La asociación de registros de cáncer suizos (Bouchardy y cols, 2002) publicó estimadores de riesgo ajustados por nivel socioeconómico para hombres, que no

confirmaron el exceso encontrado cuando estos mismos datos se analizaron sin dicho ajuste. También King et al encontraron que la elevada razón de mortalidad proporcional descrita en profesoras en British Columbia desaparecía al excluir a las amas de casa del análisis (King y cols, 1994). Sin embargo, ninguna de estas razones puede justificar nuestros resultados, ya que nuestras estimaciones intrasectoriales, que están en gran medida ajustadas socioeconómicamente, siguen reflejando excesos de riesgo en las mujeres, en la misma forma que lo hicieron en varones, y nuestra población de referencia estaba formada exclusivamente por mujeres ocupadas.

Quizás el resultado más claro y consistente en este análisis es el exceso de riesgo en sombrereras, que no se había descrito previamente. Se encontraron riesgos elevados en todos los análisis, lo que refleja un exceso generalizado, presente en todas las localizaciones anatómicas definidas. Este resultado se encontró también en la subcohorte que había manifestado trabajar en esta ocupación también en el censo del 60, apoyando el posible carácter ocupacional de esta asociación, difícilmente explicable por hábitos de exposición solar.

Las mujeres en esta ocupación se dedican principalmente a la fabricación de sombreros femeninos, y algunas de ellas probablemente manipulan sombreros de piel. Ya se ha comentado el exceso de riesgo encontrado en peleteros varones. Tanto unos como otras pueden estar expuesto a tricloroetileno, solvente industrial que se usa también en limpiezas en seco y para desengrasar metales, que es considerado por la IARC como posible carcinógeno en humanos (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol63/volume63.pdf>). Un estudio de casos y controles canadiense para evaluar asociaciones entre químicos y este tumor, en el que usaron una matriz de ocupación-exposición que incluía a este agente, en el que se ajustaba por nivel educativo, encontró un exceso de riesgo de tener melanoma entre los trabajadores expuestos a este compuesto químico y melanoma (Fritschi y Siemiatycki, 1996). También se encontró un exceso de riesgo (SIR, 1,42; IC 95%, 1,13-1,77) en una región de California en la que el agua de bebida estaba contaminada con perclorato amónico y tricloroetileno (Morgan y Cassady, 2002). Sin embargo, no se encontraron excesos en una cohorte danesa de trabajadores expuestos a este químico (Raaschou-Nielsen y cols, 2003).

Un candidato alternativo para poder explicar el exceso de las sombrereras podría ser el mercurio. Bouchardy et al. (Bouchardy y cols, 2002) también encontraron excesos de riesgo- aunque no significativos- en sastres y sombrereros suizos. Es conocido el uso que se hace del nitrato mercúrico en la producción de sombreros de fieltro para suavizar las pieles de conejo (ATSDR, 1999), pudiendo considerarse quizás al sombrerero loco del cuento clásico

de Alicia en el País de las Maravillas como un claro ejemplo de su toxicidad neurológica. En contra de esta hipótesis, sin embargo, habría que señalar que Merler et al. (Merler y cols, 1994) no encontraron mayor mortalidad de la esperada por melanoma en una cohorte de trabajadores de ambos sexos de una industria peletera a los que se había indemnizado por envenenamiento mercuríco.

Otro entorno laboral en el que se utiliza el mercurio es en las consultas de los dentistas, en las que tanto los odontólogos como las enfermeras que trabajan con ellos están expuestos a esta substancia. En nuestro estudio, las enfermeras dentales mostraban también un claro exceso de riesgo de melanoma en la cohorte general, que se mantenía tras ajustar por nivel socioeconómico, que se focalizada sobre todo en piernas. Las mujeres dentistas también tenían un ligero exceso de riesgo en el análisis general, que no alcanzó la significación estadística. Este exceso, principalmente debido a tórax y piernas, se redujo en el análisis intrasectorial y desapareció en la subcohorte. Otros autores han encontrado incidencias superiores a las esperadas por azar entre los dentistas, como por ejemplo Andersen et al, en su análisis combinado de todos los registros nórdicos, tanto en varones como en mujeres (Andersen y cols, 1999), o en Inglaterra y Gales (Vagero y cols, 1990), y también en otros trabajos que daban estimadores para hombres ajustados por nivel socioeconómico (Goodman y cols, 1995). Un estudio de casos y controles llevado a cabo en Inglaterra encontró un OR significativo de 2,9 asociado a la exposición ocupacional a mercurio (Magnani y cols, 1987), pero Boffeta et al. (Boffetta y cols, 1998) no hallaron mayor probabilidad de morir por melanoma en trabajadores de minas de mercurio de cuatro países europeos, usando como referencia las tasas nacionales correspondientes. Este trabajo, sin embargo, no incluía ningún tipo de ajustes por nivel socioeconómico, sólo tenía 256 mujeres mineras en la población de estudio, y la mayoría de los trabajadores eran de países mediterráneos, en los que la incidencia de melanoma es bastante baja. Tampoco se ha publicado la existencia de excesos de melanoma en trabajadores de las plantas de clorálcali, en los que se sabe que existe exposición a mercurio, si bien casi todos los estudios publicados sólo incluían hombres. La IARC considera que existe evidencia inadecuada para evaluar la carcinogenicidad del mercurio y sus compuestos (IARC, 1997a)

También se encontró un RR de 2, casi significativo, en el análisis de la subcohorte para el grupo formado por bibliotecarias, archivistas y disecadoras, similar al que se había encontrado en los varones. Los disecadores son uno de los colectivos expuestos con más frecuencia a agentes tóxicos usados como conservantes, tales como solventes o pesticidas, y realizan aplicaciones tópicas de DDT, cloruro mercuríco o arsénico (NPS, 2001). Esta

última substancia, que se utiliza para conservar los especímenes animales, es in conocido carcinógeno cutáneo.

También las horticultoras, que utilizan pesticidas arsenicados o desinfectantes mercuriales para tratar las semillas, presentaron un exceso de riesgo significativo en tronco y piernas. En horticultores suizos se ha descrito un exceso de melanoma tras ajustar por nivel socioeconómico, principalmente debido a casos de cabeza y cuello y de tronco (Bouchardy y cols, 2002). Los compuestos mercuriales se usaron en la agricultura en Suecia durante más de 60 años, aunque a mediados de los años 60 se prohibieron los compuestos de alquil-mercurio, y se pusieron limitaciones para los desinfectantes mercuriales (Wiklund y cols, 1988). El arsenato de zinc también se usó en horticultura en este país hasta 1966, cuando fue reemplazado por el DDT. A pesar del riesgo elevado en las horticultoras, las agricultoras en conjunto no presentaron excesos de riesgo, lo que es congruente con los resultados publicados por Wiklund et al para las mujeres suecas que trabajan en el sector agrícola (Wiklund y Dich, 1994) No obstante, estos autores encontraron razones de incidencia estandarizadas elevadas en las mujeres de mayor edad de este colectivo, lo que sería congruente con un posible papel de arsénico o mercurio en la aparición del tumor. Este dato contrasta con nuestros resultados en la subcohorte de mujeres que llevan en el mismo empleo desde 1960, que deberían mostrar mayores riesgos que la cohorte si el arsénico o el mercurio pudiesen favorecer la aparición del melanoma, y sin embargo presentan riesgos menores, lo que no apoya esta hipótesis.

Otro resultado destacado en la cohorte es el incremento de riesgo en las cajeras de bancos, que reflejaba el exceso de riesgo encontrado en los miembros superiores. Se ha convertido en una práctica casi habitual en esta ocupación el uso de aparatos, basados en radiación ultravioleta A –considerada como probable carcinógeno por la IARC (IARC, 1997b)- para comprobar las firmas de los sujetos, lo que implica una exposición de las manos a este agente. Esto podría sugerir un efecto local para esta radiación, si bien la emisión de estos aparatos es bastante baja (Diffey, 1990). En contra de esta posibilidad, sin embargo, apuntaría el hecho de que el exceso de riesgo encontrado en varones en este trabajo se debe sobre todo a casos torácicos.

La industria de las telecomunicaciones se ha asociado de forma repetida con este tumor (DeGuire y cols, 1992; Vagero y cols, 1985). En nuestro estudio, hay algunos trabajos en los que puede existir exposición ocupacional a campos electromagnéticos con incidencias más elevadas de lo esperado, como ocurre con las operadoras telefónicas, con excesos no significativos en la cohorte, en la subcohorte y con RR por encima de 1,4 en todas las

Discusión

localizaciones, o con las operadoras de radio y telégrafo, que también tenían riesgos altos aunque tampoco llegaban a alcanzar la significación estadística.

También encontramos un exceso de riesgo de melanoma en las piernas para las trabajadoras textiles. Bouchardy et al describieron un resultado similar en varones suizos (Bouchardy y cols, 2002). Como ya se ha mostrado previamente, nuestro análisis en varones también encontró excesos de riesgo casi significativos, pero localizados en tórax y miembros superiores. Sin embargo, otros autores no han obtenido riesgos elevados en la industria textil (Nelemans y cols, 1993b). El trabajo de operaria de máquinas textiles y de costura es uno de las ocupaciones en las que existe mayor exposición a campos electromagnéticos entre las mujeres (Deadman y Infante-Rivard, 2002), lo que podría apoyar la hipótesis de una posible asociación entre este tumor y la exposición a los mismos. También podrían estar expuestos a EMF los fabricantes de herramientas de precisión, que tenían un exceso de riesgo significativo en tórax. Como ya se ha comentado en la introducción, en general, hasta este momento los resultados sobre la relación entre melanoma y EMF no son concluyentes. La cohorte utilizada en este trabajo ha sido también analizada por Floderus et al., utilizando una matriz de ocupación-exposición específicamente diseñada para población masculina sueca, encontrando riesgos elevados entre los expuestos en ambos sexos (Floderus y cols, 1999). Sin embargo, otro estudio sueco no encontró incremento de riesgo con la exposición a EMF en una cohorte de soldadores (Hakansson y cols, 2002)

Otras ocupaciones en las que se han obtenido riesgos significativamente elevados en la cohorte son las preparadoras de productos químicos, con un riesgo relativo de 3,14 aunque debido sólo a tres casos, y las carniceras, con un RR muy cercano al 2. Otros estudios no han encontrado asociación entre melanoma y esta última ocupación, o han encontrado incluso RR inferiores a la unidad (Besson y cols, 2006;Boffetta y cols, 2000), aunque en general estos trabajos estudiaban a los carniceros varones. Por último hay que resaltar los resultados obtenidos en la subcohorte en empaquetadoras y embaladoras, básicamente debido a un claro exceso de riesgo en las piernas, así como en las niñeras, aunque en esta ocupación los riesgos eran altos en todas las localizaciones anatómicas.

Como ya se ha comentado, se han correlacionado los RR obtenidos en las diferentes localizaciones para tener una visión global sobre la relación entre el patrón de riesgo ocupacional en las diferentes partes del cuerpo. En las mujeres las correlaciones más elevadas se encontraban entre cabeza y cuello y miembros superiores. Estas dos localizaciones, que corresponden probablemente a las dos zonas con mayor posibilidad de exposición en entornos ocupacionales, presentan en las mujeres distribuciones de riesgo

más similares. También resultó ser significativa la correlación entre brazos y tronco, pero no había relación entre los riesgos torácicos y los de cabeza y cuello.

En los miembros inferiores sólo había una correlación moderada y no significativa con brazos y con torax, aunque sobre todo hay que destacar que se encuentra un coeficiente de correlación cercano al cero al contrastarlo con los riesgos en cabeza y cuello. Las piernas en las mujeres tienen mayor exposición solar que en los hombres (faldas, medias...), lo que podría hacer esperable una mayor correlación entre cabeza y cuello en mujeres que en hombres, pero nuestros datos apuntan en la dirección contraria. Otra explicación alternativa se apoya de nuevo en las diferencias descritas entre las diversas partes del cuerpo en relación con el melanoma; en esta línea, se puede recordar que Cress et al (Cress y cols, 1995) encontraron que, en el caso de las mujeres, la asociación con rasgos fenotípicos clásicamente asociados con este tumor como el número de lunares de gran tamaño, o con antecedentes epidemiológicos de exposición solar como quemaduras en la infancia eran mucho menos marcadas que las que se encontraban en otras zonas anatómicas. Estos datos podrían por tanto apoyar la teoría que defiende la existencia de diferentes vías que desemboquen en la aparición de este cáncer (Maldonado y cols, 2003; Rivers, 2004)

En resumen, algunas ocupaciones con exposición posible a arsénico o mercurio presentan más riesgo de lo esperado de desarrollar melanoma cutáneo. Entre ellas hay que señalar especialmente el caso de las sombrereras, con excesos generalizados, que probablemente merecen una investigación en mayor profundidad. La débil correlación entre piernas y otras zonas del cuerpo apunta a una cierta especificidad en los factores de riesgo relacionados con el melanoma.

5.4 Sobre exposición a químicos

El ámbito ocupacional es especialmente interesante para contrastar la posible implicación de tóxicos en enfermedades como el cáncer, ya que las exposiciones en este entorno suelen ser más intensas y mantenidas que en estudios basados en población general. Por este motivo, tras haber estudiado cuáles son las ocupaciones en nuestra cohorte en las que se encuentran riesgos más elevados de desarrollar melanoma, hemos profundizado en el estudio de las asociaciones entre este tumor y exposiciones ocupacionales a agentes químicos mediante la aplicación de la JEM. Los resultados de este análisis apuntan hacia la implicación de tres tóxicos en ambos sexos – mercurio, pesticidas y petróleo- y señalan a otros dos exclusivamente en el caso de las mujeres (cromo/niquel y polvo textil).

Discusión

La asociación más consistente de las mencionadas es la que se encuentra con la exposición a **pesticidas**, que se asocia a excesos de riesgo significativos de tener melanoma tanto en hombres como en mujeres, con RR que rondan el 1,3 en ambos sexos. La mayor parte de las ocupaciones expuestas a estos agentes en la matriz utilizada pertenecen al sector agrario o son químicos en contacto con muchos otros tóxicos.

En Suecia se utilizan casi 600 pesticidas y su uso está bastante controlado pues desde 1965 es preciso disponer de una autorización para manejar los pesticidas más tóxicos. En las últimas cinco décadas se ha ido reduciendo progresivamente el número de sustancias autorizadas gracias a un gran impulso político hacia la reducción y el abandono del uso de pesticidas. El carácter genérico de la matriz que se ha utilizado en este trabajo ha hecho que los higienistas que realizaron la evaluación de la exposición no hayan podido precisar la exposición en cada ocupación a pesticidas concretos; sin embargo, sí que han definido dos patrones de exposición diferenciados: en la JEM se separaron las exposiciones en picos de los agricultores, que sólo implicaban exposición unos cuantos días del año, de las exposiciones a pesticidas más continuadas que se encuentran en otras ocupaciones. Los trabajadores de los museos, los que trabajan con preservadores de la madera o los fumigadores profesionales para casas o edificios, por ejemplo, están expuestos de manera habitual (más de 200 días al año). Los horticultores entrarían en una categoría intermedia entre las dos mencionadas, aunque en la matriz se incluyen en los expuestos a picos de pesticidas. Además de las exposiciones por fumigación, los trabajadores están en contacto con los pesticidas en la limpieza y mantenimiento del material.

En nuestra cohorte el uso continuado de pesticidas no se asocia a riesgos altos de melanoma, excepto quizás en el caso de los miembros inferiores, con estimadores elevados en ambos sexos pero que no llegan a alcanzar la significación estadística. En cambio la utilización de pesticidas en picos, muestra un claro exceso de riesgo global en los hombres, principalmente debido a tumores de cabeza y cuello y tronco, y un exceso significativo en las mujeres limitado a esta última localización anatómica.

Entre los pesticidas utilizados en Suecia se encuentran el DDT, que se utilizó entre 1940-1976, o el lindano, usado entre 1950-1992 para impregnar las semillas. El uso de compuestos organofosforados comenzó en los años 1950 y aún continúa. El MCPA, un herbicida fenoxiacético, es usado aún por los agricultores, y el glicofosfato por los madereros en los bosques; hay que tener en cuenta que en este país la mayoría de las fincas agrícolas incluyen una parte de bosque.

Wiklund et al. establecieron una cohorte de personas con licencia para manejar pesticidas en Suecia que permite tener datos sobre la frecuencia de uso y los compuestos más comunes en el periodo de inicio del seguimiento de nuestra cohorte. En los años 70, el 68% de los usuarios de pesticidas habían utilizado herbicidas, principalmente MCPA, un 48% manejaron insecticidas, siendo el más utilizado en los 70 el fenitrothion, un insecticida organofosforado, y un 31% funguicidas, siendo el más común el Triadimefon. En general, los individuos con licencia no trabajaban a tiempo completo con estas sustancias, siendo mayoritariamente la agricultura y trabajo forestal, seguido de la horticultura sus principales ocupaciones. El uso de medidas de protección en esta década era, además, relativamente poco frecuente: alrededor del 50% de los agricultores declaraban no usar nunca gafas, mascarilla o vestimenta protectora cuando aplicaban pesticidas. En relación con el melanoma, estos autores encontraron un cierto incremento de riesgo aunque no alcanzaba la significación estadística (Wiklund y cols, 1989).

Existen otros trabajos que presentan riesgos elevados de melanoma asociados a uso de pesticidas. Un reciente estudio de casos y controles en Italia muestra un riesgo elevado entre las personas que declaraban utilizar de forma frecuente pesticidas en su domicilio (más de 4 veces al año vs una o menos OR: 2,18 IC 95% 1,07-4,43), tras ajustar por sexo, edad, nivel educativo y características pigmentarias. El riesgo era también mayor en los que llevaban más de 10 años utilizando estos productos y se observó una cierta relación dosis respuesta con la intensidad del uso (Fortes y cols, 2007). Otro trabajo, en este caso un casos-control anidado en una cohorte estadounidense de 1,2 millones de personas seguidas durante 6 años, también encontrón excesos significativos en los expuestos a pesticidas (OR:1,37 IC 95%: 1,12-1,67), aunque en este análisis no se especifica ni el sexo de los sujetos estudiados ni las localizaciones anatómicas de la lesión, ni los pesticidas considerados (Pion y cols, 1995). El Agriculture Health Study, un estudio de cohortes diseñado para estudiar los efectos de los pesticidas en los agricultores, sólo mostró inicialmente exceso de melanoma entre las mujeres de los aplicadores (Alavanja y cols, 2005). Posteriormente se han publicado varios trabajos en esta misma cohorte pero centrados en compuestos o familias de compuestos concretos, habiendose encontrado asociaciones entre melanoma y exposición a toxafeno, un insecticida organoclorado carcinógeno en estudios experimentales (Purdue y cols, 2007), o al uso frecuente y mantenido en el tiempo de insecticidas de carbamato de N-metilo, que se utilizan en el hogar y en agricultura (Mahajan y cols, 2007)

Otro de los agentes estudiados es el arsénico. Sólo tres ocupaciones en la matriz tenían exposición posible a este semi-metal: horticultores, ingenieros de montes y fabricantes de

Discusión

tableros de conglomerados, aunque en esta última no hubo ningún caso de melanoma. El arsénico se ha usado también como conservante en las maderas y para tratamiento de tejidos y disecado de animales- especialmente pájaros- en los museos, pero estas exposiciones no son lo suficientemente comunes en las ocupaciones mencionadas como para que hayan sido consideradas expuestas con los criterios establecidos en la matriz. No se ha podido, por tanto, estudiar en este trabajo el riesgo asociado a la exposición a arsénico de forma aislada ya que todos las combinaciones de ocupación e industria con exposición a este agente estaban también expuestas a pesticidas en pico, probablemente por el uso de pesticidas arsenicados.

La categoría combinada de **pesticida-arsénico** muestra la existencia de riesgos altos de melanoma, casi significativos en tronco y miembros superiores en varones y un exceso de riesgo global, en tronco y en miembros inferiores en las mujeres. Durante los años 50 en Suecia este tipo de pesticidas, especialmente el arsenato de zinc o el arsenito sódico, se usaron para matar a los agentes que dañan el tallo en los cultivos de patatas. El arsenato de zinc junto con el de plomo o de calcio se utilizaron para su aplicación en árboles frutales frente a orugas y larvas de mariposa. Sin embargo, desde los años 70 este tipo de pesticidas ya no se usan aunque se siguen produciendo. Hay algunos estudios en otros países que sugieren la existencia de una asociación entre pesticidas arsenicados y melanoma. En Costa Rica se encontraron excesos de melanoma en ambos sexos en las zonas de los cafetales en las que había habido uso intensivo de arsenato de plomo, aunque también se utilizaba paraquat (Wesseling y cols, 1999). El paraquat puede producir también lesiones hiperpigmentadas y se ha asociado a cáncer de piel no melanoma especialmente en zonas del cuerpo expuestas al sol (Jee y cols, 1995; Wang y cols, 1987). También había exceso de melanoma en las mujeres que trabajaban en los viñedos italianos, cultivo en el que se usaban pesticidas con arsénico (Settimi y cols, 1999).

El arsénico es un carcinógeno conocido, implicado en la aparición de cáncer de piel pero en melanoma su implicación no está clara (IARC). Algunos autores defienden la hipótesis de que el arsénico podría jugar principalmente papel de cocarcinógeno, potenciando el efecto de otros agentes dañinos. Hay datos experimentales que apoyan esta teoría. Parece ser que el arsénico no daña directamente el ADN, sino que puede actuar como carcinógeno mediante la inhibición de los mecanismos de reparación del ADN, haciendo, de manera indirecta, que el daño de otros carcinógenos, como el sol, sea mayor (Andrew y cols, 2003). En esta dirección apuntan también los resultados de Curnow et al., que encontraron que la misma dosis de exposición solar tenía más efecto sobre los fibroblastos pulmonares al añadir arsenatos, haciendo plausible la posibilidad de que en poblaciones expuestas al

arsénico se precise menor radiación solar para inducir cáncer cutáneo (Curnow y cols, 2001). Varios estudios han demostrado experimentalmente, tanto en cultivos de queratinocitos humanos como en trabajos con ratones, que la exposición crónica a arsénico hace que disminuya la propensión de las células hacia la apoptosis tras la exposición a UVB (Chen y cols, 2005; Lee y cols, 2004). Las células tratadas con arsénico, sin embargo, presentan daños asociados a UVA similares a los de las células no tratadas (Pi y cols, 2005). La exposición conjunta a ambos carcinógenos, por tanto, podría ayudar a las células dañadas por UV a escapar de los mecanismos que controlan la proliferación de las células normales y facilitar su supervivencia, y por tanto potenciar el posible efecto carcinogénico de UV (Chen y cols, 2005). Algunos grupos (Meyskens, Jr. y cols, 2004) defienden la teoría de que los metales o semimetales- entre los que se encuentra el arsénico- podrían ser la pieza del puzzle que parece faltar en la epidemiología del melanoma, ya que debido a su papel oxidante, podrían contribuir a empujar definitivamente a los melanocitos, ya alterados por la exposición solar, hacia la transformación maligna.

Como ya se ha comentado al hablar de agentes químicos en la introducción de este trabajo, los estudios ecológicos aportan resultados contradictorios en relación con la asociación melanoma-arsénico. Mientras que en los trabajos llevados a cabo en zonas con altas tasas de contaminación por arsénico como Taiwan se encontraba que la ingesta de arsénico se relacionaba sólo con cáncer de piel no melanoma (Guo y cols, 2001), otros trabajos en poblaciones mayoritariamente caucásicas parecen tener resultados más acordes con la posible existencia de una relación entre este agente y el melanoma cutáneo.

Entre estos últimos se puede mencionar el estudio llevado a cabo en el estado de Utah, en Estados Unidos, en donde se estimó la exposición acumulada a arsénico de los sujetos incluidos en una cohorte retrospectiva a partir de la mediana de la concentración de arsénico en el agua en los municipios en los que cada individuo había residido, y calculando luego las razones de mortalidad estandarizadas entre los muy expuestos y los menos expuestos para diferentes causas, en el que se encontró un incremento en la mortalidad por melanoma pero sólo en las mujeres (Lewis y cols, 1999). También en esta línea apunta un estudio realizado en el suroeste de Inglaterra, en el que se encontró una correlación significativa entre los niveles de arsénico en los sedimentos de los arroyos y las razones de incidencia estandarizadas de melanoma, aunque sólo en varones (Philipp y cols, 1983). No obstante, que esta relación no se analizó con más profundidad debido a problemas de diseño del trabajo, según información facilitada por el autor, lo que podría llevar a cuestionar los hallazgos publicados en este trabajo. Recientemente, sin embargo, Bastrup et al. han estudiado una cohorte de población general danesa de más de 57.000 personas en la que

Discusión

se estimó también la ingesta de arsénico por el agua, encontrando RR inferiores a uno para ambos sexos combinados (Baastrup y cols, 2008)

Algunos autores han criticado la validez de la ingesta de agua como estimador de exposición, consideran que nivel de arsénico en uñas, usado como biomarcador de dosis interna, parece estar más relacionado con cambios en los genes de reparación del ADN que la concentración de arsénico en agua de bebida (Andrew y cols, 2003). Un estudio que ha usado muestras biológicas para medir la exposición, ha encontrado exceso de riesgo de melanoma en agricultores con concentraciones altas de arsénico en las uñas (Beane Freeman y cols, 2004).

Otro agente que parece asociarse a riesgos elevados de melanoma en nuestro trabajo es el **mercurio**. Aunque los compuestos con metilmercurio se consideran posibles carcinógenos en humanos (Grupo 2B), los de mercurio inorgánico y metálico se incluyen entre los compuestos no clasificables (Grupo 3) (IARC, 1997a), y la consideración del mercurio como agente dañino en términos de salud pública y medioambiental, de acuerdo con la información existente en la actualidad, deriva más de su posible neurotoxicidad en los niños y de su carácter de contaminante persistente que de su asociación con el cáncer. Hay, sin embargo, algunos resultados que apuntan hacia una posible asociación entre mercurio y este tumor cutáneo. Magnani utilizó una JEM para evaluar la asociación entre la exposición ocupacional a 49 agentes concretos y los fallecimientos por cinco tipos de tumores en un estudio de casos y controles en varones jóvenes y de mediana edad en Inglaterra, encontrando una asociación significativa entre mercurio y melanoma (OR: 2,9; IC 95% 1,1-7,4) (Magnani y cols, 1987).

En nuestros resultados se puede observar un incremento de riesgo asociado al uso posible o probable de mercurio en ambos sexos. Desafortunadamente, en la matriz que se ha utilizado para el estudio las únicas ocupaciones con exposición posible o probable a mercurio son dentista e higienista dental; es decir, el exceso de riesgo encontrado en asociación a esta sustancia es prácticamente equivalente a haber hallado riesgos altos en las consultas dentales, resultado ya comentado en el apartado anterior. Los dentistas y las higienistas en su entorno laboral tienen exposición también a otros agentes nocivos como la radiación ultravioleta, la misma radiación ionizante o a solventes, y es imposible en este trabajo delimitar el efecto de cada una de ellas de forma aislada.

También en la agricultura se utilizaron desinfectantes mercuriales con asiduidad desde 1920 y especialmente entre los años 50-60 en Suecia hasta su posterior prohibición (Wiklund y

cols, 1989). Las estimaciones de exposición de la matriz, correspondientes a 1970, no recogen por tanto este antecedente de exposición. El hecho de que en la elaboración de la JEM se haya optado por primar la especificidad más que la sensibilidad hace que tampoco se incluya a los sombrereros entre las ocupaciones consideradas expuestas a mercurio, a pesar de que parte de ellos trabajan con este agente

El último tóxico que presenta riesgos altos en ambos sexos en nuestro estudio es la **gasolina**. Hay que destacar, sin embargo, que en los varones este incremento de riesgo se observa sólo en los sujetos con exposición posible, sobre todo causado por los litógrafos, que pertenecen a esta categoría. Los varones con exposición probable a este agente presentan riesgos incluso por debajo de la unidad, lo que iría en contra de la posible implicación de la exposición a petróleo en este tumor en los hombres. En las mujeres, en cambio, el riesgo elevado se da exclusivamente en las suecas que presentan exposición probable a petróleo, con RR muy elevados en tronco y piernas. No obstante, este exceso se debe sólo a 6 casos, correspondiendo todos ellos a empleadas de gasolineras.

Son frecuentes los trabajos que encuentran altos riesgos de melanoma en individuos, generalmente varones, empleados en empresas del sector petrolífero, aunque en general no suelen apuntar hipótesis biológicas claras que expliquen esta asociación (Gun y cols, 2006). La gasolina puede estar contaminada por benceno, conocido agente cancerígeno (Infante, 1993). Algunos estudios relacionan a este agente con melanoma (Infante, 1993; Mehlman, 2006). También apuntan en esta dirección los resultados de un estudio en una cohorte de varones empleados en una empresa química y expuestos a benceno, en la que se encontró un incremento en la mortalidad por cáncer de piel, mayoritariamente melanoma (Bond y cols, 1986).

Con respecto al exceso de riesgo asociado a la exposición textil en miembros inferiores en la cohorte femenina en ambas categorías de exposición, ya hemos comentado que en la literatura hay varios trabajos que han encontrado riesgos altos en hombres empleados en empresas textiles en Canada (Fritschi y Siemiatycki, 1996) o Inglaterra (Magnani y cols, 1987). Un estudio en Polonia mostraba riesgos elevados de melanoma combinando ambos sexos en los trabajadores del departamento de telares (Szeszenia-Dabrowska y cols, 1999). También Bouchardy et al, encontraron un exceso de registro de melanoma en varones tras ajustar por nivel socioeconómico, aunque en este caso se limitaba a piernas (Bouchardy y cols, 2002). Otros autores, en cambio, no encuentran relación con este tipo de ocupaciones (Mastrangelo y cols, 2002). A pesar de estos datos, es difícil proponer una hipótesis biológica que pueda explicar la conexión del polvo textil con el melanoma, que sí se ha

Discusión

relacionado con otros tumores como cáncer sino-nasal (Jarvholm, 2000). Es posible que los altos riesgos en trabajadores textiles se deban a otra causa diferente, entre las que habría que considerar la implicación de los EMF.

Sí existen, en cambio, resultados experimentales que han vinculado los tumores cutáneos con el cromo hexavalente (Chiu y cols, 2004). Estudios llevados a cabo en ratones sin pelo han puesto de manifiesto que el cromo por si solo no induce la aparición de neoplasias, pero si los roedores han sido irradiados por UV, la presencia de este metal en el agua de bebida o en la dieta aumenta la frecuencia de tumores de piel en forma dosis-dependiente (Davidson y cols, 2004;Uddin y cols, 2007). Se han propuesto además, explicaciones biológicas para este efecto sinérgico en la producción del cáncer de piel con la radiación UV: el cromo, incluso en concentraciones muy reducidas, tiende a producir elevadas frecuencias de adductos con el DNA, poco mutagénicos pero que precisan para ser reparados de los mecanismos de reparación del DNA basados en excisión de nucleótidos (NER) durante largo rato. Este “secuestro” de la atención de los mecanismos de reparación podría por tanto facilitar la supervivencia de las mutaciones y alteraciones producidas por los rayos UV, confiriendo por tanto al cromo el carácter de promotor de las lesiones cancerígenas debidas a esta radiación.

Sin embargo, a pesar de la coherencia de este planteamiento teórico, los estudios epidemiológicos en general no han observado asociación entre tumores cutáneos como el melanoma y este metal (Vinceti y cols, 2005). Trabajos en poblaciones laboralmente expuestas como los empleados en curtidurías, llevados a cabo tanto en Italia (Montanaro y cols, 1997) como en Estados Unidos (Stern y cols, 1987), no han encontrado mayor mortalidad de la esperada debida a este tumor.

En conclusión, existe un riesgo significativamente elevado de tener melanoma en ambos sexos en relación con pesticidas en conjunto, sobre todo debido al uso breve pero intenso de plaguicidas, con o sin arsénico. También se ha encontrado una asociación de este tumor con la exposición a mercurio que refleja el exceso de riesgo en el entorno de las oficinas dentales. Respecto a la gasolina, las mujeres expuestas, en su mayoría empleadas en gasolineras, muestran riesgos significativamente altos, mientras que en los varones los resultados en conjunto no apoyan la implicación de este agente en este tumor. Finalmente, hay un exceso de riesgo de tener melanoma en miembros inferiores en mujeres expuestas a polvo textil y a cromo/niquel.

5.5 Líneas de interés sugeridas por el trabajo

Entre los resultados de este trabajo se podrían destacar algunos datos que apuntan hacia líneas en las que, en nuestra opinión, debería profundizarse en la investigación sobre el melanoma.

La evidente diversidad del patrón de riesgo entre las localizaciones anatómicas que muestran nuestros datos es consistente con las teorías que postulan la existencia de varias vías biológicas que originen el melanoma cutáneo. Nuestros resultados, sin embargo, incorporan a este panorama la relevancia de incluir el sexo como una variable indispensable para avanzar en esta línea, y apoyan la posible implicación de factores biológicos diferenciados en ambos sexos en los tumores de tronco; el estudio y profundización de esta hipótesis, sin embargo, rebasa las posibilidades de este tipo de trabajos, y requiere de estudios diseñados ad-hoc, con un número elevado de casos que, además, incluya muestras biológicas.

Con respecto a los riesgos ocupacionales, habría que resaltar los excesos de riesgo en peleteros, curtidores, sombrereras y, en alguno de los análisis, también en fabricantes de productos de cuero. Aunque en ninguna de estas ocupaciones se ha descrito previamente relación con este tumor cutáneo, quizás al menos en Suecia podrían tener exposiciones laborales comunes que habría que investigar.

Finalmente, el otro aspecto que merece también una mayor atención es la posible relación entre pesticidas, con y sin arsénico, y el melanoma. La consistencia de los resultados en nuestro estudio, con riesgos elevados de melanoma tanto en hombres como en mujeres expuestos a estos agentes, apuntan hacia una asociación real, que encuentra, además, apoyos en la literatura publicada. Sin embargo, son necesarios más trabajos que clarifiquen y definan mejor esta posible relación.

6 CONCLUSIONES

6.1.1 Sobre los riesgos generales

1. La distribución de las tasas de incidencia específicas por edad para los melanomas cutáneos del tronco es muy diferente en hombres y en mujeres. Estos datos sugieren la existencia de una interacción edad-sexo en esta localización anatómica.
2. El riesgo de desarrollar melanoma es más elevado en las categorías ocupacionales que corresponden a mayor nivel socioeconómico y en los municipios de mayor tamaño. Este gradiente socioeconómico es más evidente en hombres.
3. En ninguno de los sexos se observa relación entre nivel socioeconómico o tamaño municipal y la incidencia de melanoma de cabeza y cuello.

6.1.2 Sobre las ocupaciones de alto riesgo

4. En hombres, algunas ocupaciones con exposición a fuentes artificiales de radiación ultravioleta, como son los litógrafos o los dentistas, y otras con exposiciones crónicas al sol, como son los fareros o los jefes portuarios presentan mayor incidencia de melanoma cutáneo.
5. Existe un exceso de riesgo de padecer este tumor en los peleteros, los curtidores y preparadores de pieles, los diseñadores y cortadores de patrones, los ensambladores e instaladores de líneas eléctricas o telefónicas y algunos trabajadores del sector del vidrio y la cerámica.
6. Algunas ocupaciones asociadas a mayor riesgo de melanoma en localizaciones concretas son: los laminadores de metales con exceso de riesgo en cabeza y cuello; los desollinadores en los miembros superiores y los pilotos e ingenieros aeronáuticos en las miembros inferiores.
7. En mujeres, las trabajadoras del sector educativo muestran alta incidencia de melanoma, especialmente en tronco. En las cajeras de bancos el exceso de riesgo se limita a los miembros superiores, sugiriendo la existencia de un factor de riesgo con efecto local.

8. Se han encontrado riesgos elevados de forma consistente en trabajadoras de ocupaciones que pueden conllevar exposición a arsénico o mercurio como son las horticultoras, las empleadas de museos y disecadoras, las higienistas dentales y las sombrereras.
9. Otras ocupaciones con riesgos elevados son las trabajadoras textiles o las operadoras telefónicas, potencialmente expuestas a campos electromagnéticos, así como las carniceras, empacadoras y preparadoras de productos químicos.

6.1.3 Sobre la exposición ocupacional a agentes químicos

10. La exposición a pesticidas, y especialmente el uso intenso pero breve de plaguicidas, con o sin arsénico, conlleva un exceso de riesgo de melanoma en ambos sexos.
11. Se observa una asociación entre melanoma y exposición laboral a mercurio, que refleja el exceso de riesgo en el entorno de las oficinas dentales.
12. Las mujeres laboralmente expuestas a gasolina, en su mayoría empleadas en gasolineras, muestran riesgos significativamente altos de melanoma. Los resultados en hombres en relación a esta exposición son menos consistentes.
13. En miembros inferiores, se detecta un exceso de riesgo de melanoma en las mujeres expuestas a polvo textil y a cromo/niquel.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Aase,A, Bentham,G. (1996). Gender, geography and socio-economic status in the diffusion of malignant melanoma risk. *Soc Sci Med*, 42:1621-37.
2. Abdel-Malek,Z, Scott,MC, Suzuki,I, Tada,A y cols. (2000). The melanocortin-1 receptor is a key regulator of human cutaneous pigmentation. *Pigment Cell Res*, 13 Suppl 8:156-62.
3. Acker,J. (1973). Women and social stratification: a case of intellectual sexism. *Am J Sociol*, 78:936-45.
4. Acquavella,J, Olsen,G, Cole,P, Ireland,B y cols. (1998). Cancer among farmers: a meta-analysis. *Ann Epidemiol*, 8:64-74.
5. Adami,J, Gridley,G, Nyren,O, Dosemeci,M y cols. (1999). Sunlight and non-hodgking's lymphoma: a population-based cohort study in Sweden. *Int J Cancer*, 80:641-5.
6. Akhtar,FZ, Garabrant,DH, Ketchum,NS, Michalek,JE. (2004). Cancer in US Air Force veterans of the Vietnam War. *J Occup Environ Med*, 46:123-36.
7. Alaluf,S, Atkins,D, Barrett,K, Blount,M y cols. (2002). Ethnic variation in melanin content and composition in photoexposed and photoprotected human skin. *Pigment Cell Res*, 15:112-8.
8. Alaluf,S, Barrett,K, Blount,M, Carter,N. (2003). Ethnic variation in tyrosinase and TYRP1 expression in photoexposed and photoprotected human skin. *Pigment Cell Res*, 16:35-42.
9. Alavanja,MC, Sandler,DP, Lynch,CF, Knott,C y cols. (2005). Cancer incidence in the agricultural health study. *Scand J Work Environ Health*, 31 Suppl 1:39-45.
10. Alderson,M, Rushton,L. (1982). Mortality patterns in eight U. K. oil refineries. *Ann N Y Acad Sci*, 381:139-45.
11. An,HT, Yoo,JY, Lee,MK, Shin,MH y cols. (2001). Single dose radiation is more effective for the UV-induced activation and proliferation of melanocytes than fractionated dose radiation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 17:266-71.
12. Andersen,A, Barlow,L, Engeland,A, Kjaerheim,K y cols. (1999). Work-related cancer in the Nordic countries. *Scand J Work Environ Health*, 25:1-116.
13. Andrew,AS, Karagas,MR, Hamilton,JW. (2003). Decreased DNA repair gene expression among individuals exposed to arsenic in United States drinking water. *Int J Cancer*, 104:263-8.
14. Aoki,K. (2002). Sexual selection as a cause of human skin colour variation: Darwin's hypothesis revisited. *Ann Hum Biol*, 29:589-608.
15. Aragonés,N, Pollán,M, Gustavsson,P. (2002). Stomach cancer and occupation in Sweden: 1971-89. *Occup Environ Med*, 59:329-37.
16. Armstrong,B, Theriault,G, Guenel,P, Deadman,J y cols. (1994). Association between exposure to pulsed electromagnetic fields and cancer in electric utility workers in Quebec, Canada, and France. *Am J Epidemiol*, 140:805-20.
17. Armstrong,BK. (1988). Epidemiology of malignant melanoma: intermittent or total accumulated exposure to the sun? *J Dermatol Surg Oncol*, 14:835-49.
18. Armstrong,BK, D R English, 1996, Cutaneous malignant melanoma, in D Schottenfeld and FJ Fraumeni (eds), *Cancer Epidemiology and Prevention*. Second Edition. Oxford, Oxford University Press, p. 1282-1312.
19. Armstrong,BK, Kricger,A. (1993). How much melanoma is caused by sun exposure? *Melanoma Res*, 3:395-401.
20. Armstrong,BK, Kricger,A. (1994). Cutaneous melanoma. *Cancer Surv*, 19-20:219-40.
21. ATSDR. (1999). Toxicological Profile for Mercury. *U S Department of Health and Human Services Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry* 46. 2004. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp46.html>
22. ATSDR, California Department of Health Services. (2003). HEALTH CONSULTATION. Review of Health Studies Relevant to Lawrence Livermore National Laboratory (California) and the Surrounding Community. *ATSDR Public Health Assessments and Consultations* . 2008. http://www.atsdr.cdc.gov/HAC/PHA/livermore6/lrc_toc.html

Bibliografía

23. Augustsson,A, Stierner,U, Rosdahl,I, Suurkula,M. (1992). Regional distribution of melanocytic naevi in relation to sun exposure, and site-specific counts predicting total number of naevi. *Acta Derm Venereol*, 72:123-7.
24. Austin,DF, Reynolds,P. (1997). Investigation of an excess of melanoma among employees of the Lawrence Livermore National Laboratory [see comments]. *Am J Epidemiol*, 145:524-31.
25. Austin,DF, Reynolds,PJ, Snyder,MA, Biggs,MW y cols. (1981). Malignant melanoma among employees of Lawrence Livermore National Laboratory. *Lancet*, 2:712-6.
26. Autier,P. (2004). Perspectives in melanoma prevention: the case of sunbeds. *Eur J Cancer*, 40:2367-76.
27. Autier,P, Boniol,M, Severi,G, Pedeux,R y cols. (2004). Sex differences in numbers of nevi on body sites of young European children: implications for the etiology of cutaneous melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 13:2003-5.
28. Autier,P, Dore,JF, Gefeller,O, Cesarini,JP y cols. (1997). Melanoma risk and residence in sunny areas. EORTC Melanoma Co-operative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Cancer*, 76:1521-4.
29. Autier,P, Dore,JF, Lejeune,F, Koelmel,KF y cols. (1994). Cutaneous malignant melanoma and exposure to sunlamps or sunbeds: an EORTC multicenter case-control study in Belgium, France and Germany. EORTC Melanoma Cooperative Group. *Int J Cancer*, 58:809-13.
30. Axelson,O. (1995). Cancer risks from exposure to radon in homes. *Environ Health Perspect*, 103:37-43.
31. Baastrup,R, Sorensen,M, Balstrom,T, Frederiksen,K y cols. (2008). Arsenic in drinking-water and risk for cancer in Denmark. *Environ Health Perspect*, 116:231-7.
32. Baccarelli,A, Calista,D, Minghetti,P, Marinelli,B y cols. (2004). XPD gene polymorphism and host characteristics in the association with cutaneous malignant melanoma risk. *Br J Cancer*, 90:497-502.
33. Baillargeon,J, Wilkinson,G, Rudkin,L, Baillargeon,G y cols. (1998). Characteristics of the healthy worker effect: a comparison of male and female occupational cohorts. *J Occup Environ Med*, 40:368-73.
34. Bain,C, Green,A, Siskind,V, Alexander,J y cols. (1993). Diet and melanoma. An exploratory case-control study. *Ann Epidemiol*, 3:235-8.
35. Balch,CM, Soong,SJ, Atkins,MB, Buzaid,AC y cols. (2004). An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin*, 54:131-49.
36. Ballard,T, Lagorio,S, De-Angelis,G, Verdecchia,A. (2000). Cancer incidence and mortality among flight personnel: a meta-analysis. *Aviat Space Environ Med*, 71:216-24.
37. Baron,ED, Fourtanier,A, Compan,D, Medaisko,C y cols. (2003). High ultraviolet A protection affords greater immune protection confirming that ultraviolet A contributes to photoimmunosuppression in humans. *J Invest Dermatol*, 121:869-75.
38. Barthel,E. (1985). [Increased mortality from esophageal cancer, stomach cancer and skin melanoma in pesticide-exposed pest control operators in the DDR]. *Arch Geschwulstforsch*, 55:481-8.
39. Bastiaens,M, ter Huurne,J, Gruis,N, Bergman,W y cols. (2001a). The melanocortin-1-receptor gene is the major freckle gene. *Hum Mol Genet*, 10:1701-8.
40. Bastiaens,MT, ter Huurne,JA, Kielich,C, Gruis,NA y cols. (2001b). Melanocortin-1 receptor gene variants determine the risk of nonmelanoma skin cancer independently of fair skin and red hair. *Am J Hum Genet*, 68:884-94.
41. Bastian,BC, Olshen,AB, LeBoit,PE, Pinkel,D. (2003). Classifying melanocytic tumors based on DNA copy number changes. *Am J Pathol*, 163:1765-70.
42. Bataille,V. (2003). Genetic epidemiology of melanoma. *Eur J Cancer*, 39:1341-7.
43. Bataille,V, Bishop,JA, Sasieni,P, Swerdlow,AJ y cols. (1996). Risk of cutaneous melanoma in relation to the numbers, types and sites of naevi: a case-control study. *Br J Cancer*, 73:1605-11.
44. Bataille,V, Boniol,M, De Vries,E, Severi,G y cols. (2005). A multicentre epidemiological study on sunbed use and cutaneous melanoma in Europe. *Eur J Cancer*, 41:2141-9.
45. Bataille,V, Cook,D, Cuzick,J, Edwards,R y cols. (1992). Risk factors for melanoma: site variation in minimal erythema dose. *Melanoma Res*, 2:83-6.

46. Bataille,V, Kato,BS, Falchi,M, Gardner,J y cols. (2007). Nevus size and number are associated with telomere length and represent potential markers of a decreased senescence in vivo. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16:1499-502.
47. Bataille,V, Sasieni,P, Grulich,A, Swerdlow,A y cols. (1998). Solar keratoses: a risk factor for melanoma but negative association with melanocytic naevi. *Int J Cancer*, 78:8-12.
48. Bataille,V, Snieder,H, MacGregor,AJ, Sasieni,P y cols. (2000). Genetics of risk factors for melanoma: an adult twin study of nevi and freckles. *J Natl Cancer Inst*, 92:457-63.
49. Bauer,J, Buttner,P, Wiecker,TS, Luther,H y cols. (2005). Risk factors of incident melanocytic nevi: a longitudinal study in a cohort of 1,232 young German children. *Int J Cancer*, 115:121-6.
50. Beane Freeman,LE, Dennis,LK, Lynch,CF, Thorne,PS y cols. (2004). Toenail arsenic content and cutaneous melanoma in Iowa. *Am J Epidemiol*, 160:679-87.
51. Beitner,H, Norell,SE, Ringborg,U, Wennersten,G y cols. (1990). Malignant melanoma: aetiological importance of individual pigmentation and sun exposure. *Br J Dermatol*, 122:43-51.
52. Bellows,CF, Belafsky,P, Fortgang,IS, Beech,DJ. (2001). Melanoma in African-Americans: trends in biological behavior and clinical characteristics over two decades. *J Surg Oncol*, 78:10-6.
53. Bender,R, Lange,S. (2001). Adjusting for multiple testing--when and how? *J Clin Epidemiol*, 54:343-9.
54. Benhamou,S, Sarasin,A. (2002). ERCC2/XPD gene polymorphisms and cancer risk. *Mutagenesis*, 17:463-9.
55. Benjamini,Y, Yekutieli,D. (2005). Quantitative trait Loci analysis using the false discovery rate. *Genetics*, 171:783-90.
56. Bentham,G, Aase,A. (1996). Incidence of malignant melanoma of the skin in Norway, 1955-1989: associations with solar ultraviolet radiation, income and holidays abroad. *Int J Epidemiol*, 25:1132-8.
57. Beral,V, Evans,S, Shaw,H, Milton,G. (1982). Malignant melanoma and exposure to fluorescent lighting at work. *Lancet*, 2:290-3.
58. Beral,V, Ramcharan,S, Faris,R. (1977). Malignant melanoma and oral contraceptive use among women in California. *Br J Cancer*, 36:804-9.
59. Beral,V, Robinson,N. (1981). The relationship of malignant melanoma, basal and squamous skin cancers to indoor and outdoor work. *Br J Cancer*, 44:886-91.
60. Berking,C, Takemoto,R, Binder,RL, Hartman,SM y cols. (2002). Photocarcinogenesis in human adult skin grafts. *Carcinogenesis*, 23:181-7.
61. Berking,C, Takemoto,R, Satyamoorthy,K, Shirakawa,T y cols. (2004). Induction of melanoma phenotypes in human skin by growth factors and ultraviolet B. *Cancer Res*, 64:807-11.
62. Berrino,F, Capocaccia,MP, Coleman,J, Esteve,J y cols. (2003). Survival of cancer patients in Europe: The EUROCARE-3 study. *Ann Oncol*, 14.
63. Besson,H, Banks,R, Boffetta,P. (2006). Cancer mortality among butchers: a 24-state death certificate study. *J Occup Environ Med*, 48:289-93.
64. Bevona,C, Goggins,W, Quinn,T, Fullerton,J y cols. (2003). Cutaneous melanomas associated with nevi. *Arch Dermatol*, 139:1620-4.
65. Bishop,DT, Demenais,F, Goldstein,AM, Bergman,W y cols. (2002). Geographical variation in the penetrance of CDKN2A mutations for melanoma. *J Natl Cancer Inst*, 94:894-903.
66. Bishop,JA, Wachsmuth,RC, Harland,M, Bataille,V y cols. (2000). Genotype/phenotype and penetrance studies in melanoma families with germline CDKN2A mutations. *J Invest Dermatol*, 114:28-33.
67. Bito,LZ, Matheny,A, Cruickshanks,KJ, Nondahl,DM y cols. (1997). Eye color changes past early childhood. The Louisville Twin Study. *Arch Ophthalmol*, 115:659-63.
68. Blair,A, Zahm,SH, Silverman,DT. (1999). Occupational cancer among women: research status and methodologic considerations. *Am J Ind Med*, 36:6-17.
69. Blot,WJ, Brinton,LA, Fraumeni,JFJ, Stone,BJ. (1977). Cancer mortality in U.S. counties with petroleum industries. *Science*, 198:51-3.

Bibliografía

70. Boffetta,P, Garcia-Gomez,M, Pompe-Kirn,V, Zaridze,D y cols. (1998). Cancer occurrence among European mercury miners. *Cancer Causes Control*, 9:591-9.
71. Boffetta,P, Gridley,G, Gustavsson,P, Brennan,P y cols. (2000). Employment as butcher and cancer risk in a record-linkage study from Sweden. *Cancer Causes Control*, 11:627-33.
72. Boffetta,P, Matisane,L, Mundt,KA, Dell,LD. (2003). Meta-analysis of studies of occupational exposure to vinyl chloride in relation to cancer mortality. *Scand J Work Environ Health*, 29:220-9.
73. Boissy,RE. (2003). Melanosome transfer to and translocation in the keratinocyte. *Exp Dermatol*, 12 Suppl 2:5-12.
74. Boldeman,C, Branstrom,R, Dal,H, Kristjansson,S y cols. (2001). Tanning habits and sunburn in a Swedish population age 13-50 years. *Eur J Cancer*, 37:2441-8.
75. Boldeman,C, Jansson,B, Dal,H, Ullen,H. (2003). Sunbed use among Swedish adolescents in the 1990s: a decline with an unchanged relationship to health risk behaviors. *Scand J Public Health*, 31:233-7.
76. Bond,GG, McLaren,EA, Baldwin,CL, Cook,RR. (1986). An update of mortality among chemical workers exposed to benzene. *Br J Ind Med*, 43:685-91.
77. Bouchardy,C, Schuler,G, Minder,C, Hotz,P y cols. (2002). Cancer risk by occupation and socioeconomic group among men--a study by the Association of Swiss Cancer Registries. *Scand J Work Environ Health*, 28:1-88.
78. Box,NF, Duffy,DL, Chen,W, Stark,M y cols. (2001a). MC1R Genotype Modifies Risk of melanoma in Families Segregating CDKN2A Mutations. *Am J Hum Genet*, 69.
79. Box,NF, Duffy,DL, Irving,RE, Russell,A y cols. (2001b). Melanocortin-1 receptor genotype is a risk factor for basal and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol*, 116:224-9.
80. Breslow, NE, Day, NE. (1987). Statistical methods in cancer research, Vol II. The analysis of cohort studies. [82]. Lyon, IARC. IARC Scientific Publication. 1987.
81. Bressac-de-Paillerets,B, Avril,MF, Chompret,A, Demenais,F. (2002). Genetic and environmental factors in cutaneous malignant melanoma. *Biochimie*, 84:67-74.
82. Briollais,L, Chompret,A, Guilloud-Bataille,M, Bressac-de Paillerets,B y cols. (2000). Patterns of familial aggregation of three melanoma risk factors: great number of naevi, light phototype and high degree of sun exposure. *Int J Epidemiol*, 29:408-15.
83. Brown,AM, Christie,D, Taylor,R, Secombe,MA y cols. (1997). The occurrence of cancer in a cohort of New South Wales coal miners. *Aust N Z J Public Health*, 21:29-32.
84. Buja,A, Lange,JH, Perissinotto,E, Rausa,G y cols. (2005). Cancer incidence among male military and civil pilots and flight attendants: an analysis on published data. *Toxicol Ind Health*, 21:273-82.
85. Buja,A, Mastrangelo,G, Perissinotto,E, Grigoletto,F y cols. (2006). Cancer incidence among female flight attendants: a meta-analysis of published data. *J Womens Health (Larchmt)*, 15:98-105.
86. Bulbulyan,MA, Ilychova,SA, Zahm,SH, Astashevsky,SV y cols. (1999). Cancer mortality among women in the Russian printing industry. *Am J Ind Med*, 36:166-71.
87. Bulliard,JL. (2000). Site-specific risk of cutaneous malignant melanoma and pattern of sun exposure in New Zealand. *Int J Cancer*, 85:627-32.
88. Bulliard,JL, Cox,B, Elwood,JM. (1997). Comparison of the site distribution of melanoma in New Zealand and Canada. *Int J Cancer*, 72:231-5.
89. Bulliard,JL, Cox,B, Semenciw,R. (1999). Trends by anatomic site in the incidence of cutaneous malignant melanoma in Canada, 1969-93. *Cancer Causes Control*, 10:407-16.
90. Cabrera Morales,CM, López-Nevot,MA. (2006). Efectos de la radiación ultravioleta (UV) en la inducción de mutaciones de p53 en tumores de piel. *Oncología (Barc)*, 29:25-32.
91. Calle,EE, Rodriguez,C, Walker-Thurmond,K, Thun,MJ. (2003). Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*, 348:1625-38.
92. Calle,EE, Thun,MJ. (2004). Obesity and cancer. *Oncogene*, 23:6365-78.

93. Carli,P, Massi,D, Santucci,M, Biggeri,A y cols. (1999). Cutaneous melanoma histologically associated with a nevus and melanoma de novo have a different profile of risk: results from a case-control study. *J Am Acad Dermatol*, 40:549-57.
94. Carli,P, Naldi,L, Lovati,S, La Vecchia,C. (2002). The density of melanocytic nevi correlates with constitutional variables and history of sunburns: a prevalence study among Italian schoolchildren. *Int J Cancer*, 101:375-9.
95. Carpenter,L, Higgins,C, Douglas,A, Fraser,P y cols. (1994). Combined analysis of mortality in three United Kingdom nuclear industry workforces, 1946-1988. *Radiat Res*, 138:224-38.
96. Carpenter,LM, Swerdlow,AJ, Fear,NT. (1997). Mortality of doctors in different specialties: findings from a cohort of 20000 NHS hospital consultants. *Occup Environ Med*, 54:388-95.
97. Castellano,M, Pollock,PM, Walters,MK, Sparrow,LE y cols. (1997). CDKN2A/p16 is inactivated in most melanoma cell lines. *Cancer Res*, 57:4868-75.
98. Centre for Epidemiology. (1994). Cancer Miljöregistret 1960-1970 [Cancer environment register 1960-1970, in Swedish]. 4. Stockholm, Swedish National Board of Health and Welfare. EpC Rapport.
99. Centre for Epidemiology. (2005). Cancer in Sweden 2004. *The National Board of Health and Welfare* . 2005. <http://www.socialstyrelsen.se/Publicerat/2005/9042/2005-42-9.htm>
100. Chaplin,G. (2004). Geographic distribution of environmental factors influencing human skin coloration. *Am J Phys Anthropol*, 125:292-302.
101. Checkoway,H, N Pearce, D Kriebel, 2004, Research methods in occupational epidemiology, New York, Oxford University Press.
102. Chen,PH, Lan,CC, Chiou,MH, Hsieh,MC y cols. (2005). Effects of arsenic and UVB on normal human cultured keratinocytes: impact on apoptosis and implication on photocarcinogenesis. *Chem Res Toxicol*, 18:139-44.
103. Chen,YT, Dubrow,R, Holford,TR, Zheng,T y cols. (1996). Malignant melanoma risk factors by anatomic site: a case-control study and polychotomous logistic regression analysis. *Int J Cancer*, 67:636-43.
104. Chin,L. (2003). The genetics of malignant melanoma: lessons from mouse and man. *Nat Rev Cancer*, 3:559-70.
105. Chiu,A, Katz,AJ, Beaubier,J, Chiu,N y cols. (2004). Genetic and cellular mechanisms in chromium and nickel carcinogenesis considering epidemiologic findings. *Mol Cell Biochem*, 255:181-94.
106. Cho,E, Rosner,BA, Colditz,GA. (2005). Risk factors for melanoma by body site. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14:1241-4.
107. Christie,D, Robinson,K, Gordon,I, Bisby,J. (1991). A prospective study in the Australian petroleum industry. II. Incidence of cancer. *Br J Ind Med*, 48:511-4.
108. Clark,WH, Jr., Elder,DE, Guerry,D, Epstein,MN y cols. (1984). A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma. *Hum Pathol*, 15:1147-65.
109. Clayton,D, Schifflers,E. (1987). Models for temporal variation in cancer rates. II: Age-period-cohort models. *Stat Med*, 6:469-81.
110. Cohen,LM. (1995). Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol*, 33:923-36.
111. Cooke,KR, Skegg,DC, Fraser,J. (1984). Socio-economic status, indoor and outdoor work, and malignant melanoma. *Int J Cancer*, 34:57-62.
112. Coombs,BD, Sharples,KJ, Cooke,KR, Skegg,DC y cols. (1992). Variation and covariates of the number of benign nevi in adolescents. *Am J Epidemiol*, 136:344-55.
113. Cormier,JN, Xing,Y, Ding,M, Lee,JE y cols. (2006). Ethnic differences among patients with cutaneous melanoma. *Arch Intern Med*, 166:1907-14.
114. Costa,G, Merletti,F, Segnan,N. (1989). A mortality cohort study in a north Italian aircraft factory. *Br J Ind Med*, 46:738-43.
115. Coughlin,SS, Chiazze,L, Jr. (1990). Job-exposure matrices in epidemiologic research and medical surveillance. *Occup Med*, 5:633-46.
116. Cox,NH, Aitchison,TC, Sirel,JM, MacKie,RM. (1996). Comparison between lentigo maligna melanoma and other histogenetic types of malignant melanoma of the head and neck. Scottish Melanoma Group. *Br J Cancer*, 73:940-4.

Bibliografía

117. Cress,RD, Holly,EA, Ahn,DK, LeBoit,PE y cols. (1995). Cutaneous melanoma in women: anatomic distribution in relation to sun exposure and phenotype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 4:831-6.
118. Cui,R, Widlund,HR, Feige,E, Lin,JY y cols. (2007). Central role of p53 in the suntan response and pathologic hyperpigmentation. *Cell*, 128:853-64.
119. Curnow,A, Salter,L, Morley,N, Gould,D. (2001). A preliminary investigation of the effects of arsenate on irradiation-induced DNA damage in cultured human lung fibroblasts. *J Toxicol Environ Health A*, 63:605-16.
120. Curtin,JA, Busam,K, Pinkel,D, Bastian,BC. (2006). Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol*, 24:4340-6.
121. Curtin,JA, Fridlyand,J, Kageshita,T, Patel,HN y cols. (2005). Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med*, 353:2135-47.
122. Czene,K, Lichtenstein,P, Hemminki,K. (2002). Environmental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish Family-Cancer database. *Int J Cancer*, 99:260-6.
123. Davidson,T, Kluz,T, Burns,F, Rossman,T y cols. (2004). Exposure to chromium (VI) in the drinking water increases susceptibility to UV-induced skin tumors in hairless mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 196:431-7.
124. Davies,H, Bignell,GR, Cox,C, Stephens,P y cols. (2002). Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*.
125. Davis,DL, Blair,A, Hoel,DG. (1993). Agricultural exposures and cancer trends in developed countries. *Environ Health Perspect*, 100:39-44.
126. De Fabo,EC, Noonan,FP, Fears,T, Merlino,G. (2004). Ultraviolet B but not ultraviolet A radiation initiates melanoma. *Cancer Res*, 64:6372-6.
127. De Luca,M, Siegrist,W, Bondanza,S, Mathor,M y cols. (1993). Alpha melanocyte stimulating hormone (alpha MSH) stimulates normal human melanocyte growth by binding to high-affinity receptors. *J Cell Sci*, 105 (Pt 4):1079-84.
128. Deadman,JE, Infante-Rivard,C. (2002). Individual estimation of exposures to extremely low frequency magnetic fields in jobs commonly held by women. *Am J Epidemiol*, 155:368-78.
129. Debniak,T, Scott,RJ, Huzarski,T, Byrski,T y cols. (2006). XPD common variants and their association with melanoma and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat*, 98:209-15.
130. DeCarli,A, La-Vecchia,C. (1987). Age, period and cohort models: review of knowledge and implementation in GLIM. *Revista di Statistica Applicata*, 20:397-410.
131. DeChello,LM, Sheehan,TJ. (2006). The geographic distribution of melanoma incidence in Massachusetts, adjusted for covariates. *Int J Health Geogr*, 5:31.
132. DeGuire,L, Cyr,D, Theriault,G, Provencher,S y cols. (1992). Malignant melanoma of the skin among workers in a telecommunications industry: mortality study 1976-83. *Br J Ind Med*, 49:728-31.
133. Dennis,LK, White,E, Lee,JA, Kristal,A y cols. (1996). Constitutional factors and sun exposure in relation to nevi: a population-based cross-sectional study. *Am J Epidemiol*, 143:248-56.
134. DeVita,VT, 2004, *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins.
135. Diffey,BL. (1990). Human exposure to ultraviolet radiation. *Semin Dermatol*, 9:2-10.
136. Diffey,BL, Roscoe,AH. (1990). Exposure to solar ultraviolet radiation in flight. *Aviat Space Environ Med*, 61:1032-5.
137. Dodd,AT, Morelli,J, Mokrohisny,ST, Asdigian,N y cols. (2007). Melanocytic nevi and sun exposure in a cohort of colorado children: anatomic distribution and site-specific sunburn. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16:2136-43.
138. Doll,R. (1991). Urban and rural factors in the aetiology of cancer. *Int J Cancer*, 47:803-10.
139. Dubin,N, Moseson,M, Pasternack,BS. (1989). Sun exposure and malignant melanoma among susceptible individuals. *Environ Health Perspect*, 81:139-51.
140. Dubrow,R. (1986). Malignant melanoma in the printing industry. *Am J Ind Med*, 10:119-26.
141. Duffy,DL, Box,NF, Chen,W, Palmer,JS y cols. (2004). Interactive effects of MC1R and OCA2 on melanoma risk phenotypes. *Hum Mol Genet*, 13:447-61.

142. Duffy,DL, Montgomery,GW, Chen,W, Zhao,ZZ y cols. (2007). A three-single-nucleotide polymorphism haplotype in intron 1 of OCA2 explains most human eye-color variation. *Am J Hum Genet*, 80:241-52.
143. Eklund,G, Malec,E. (1978). Sunlight and incidence of cutaneous malignant melanoma. Effect of latitude and domicile in Sweden. *Scand J Plast Reconstr Surg*, 12:231-41.
144. Ellis,DL. (1991). Pregnancy and sex steroid hormone effects on nevi of patients with the dysplastic nevus syndrome. *J Am Acad Dermatol*, 25:467-82.
145. Elwood,JM. (1999). A critical review of epidemiologic studies of radiofrequency exposure and human cancers. *Environ Health Perspect*, 107 Suppl 1:155-68.
146. Elwood,JM, Diffey,BL. (1993). A consideration of ambient solar ultraviolet radiation in the interpretation of studies of the aetiology of melanoma. *Melanoma Res*, 3:113-22.
147. Elwood,JM, Gallagher,RP. (1998). Body site distribution of cutaneous malignant melanoma in relationship to patterns of sun exposure. *Int J Cancer*, 78:276-80.
148. Elwood,JM, Jopson,J. (1997). Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer*, 73:198-203.
149. Esteller,M. (2002). CpG island hypermethylation and tumor suppressor genes: a booming present, a brighter future. *Oncogene*, 21:5427-40.
150. Etherington,DJ, Pheby,DF, Bray,FI. (1996). An ecological study of cancer incidence and radon levels in South West England. *Eur J Cancer*, 32A:1189-97.
151. Evans,SR, Houghton,AM, Schumaker,L, Brenner,RV y cols. (1996). Vitamin D receptor and growth inhibition by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human malignant melanoma cell lines. *J Surg Res*, 61:127-33.
152. Farshad,A, Burg,G, Panizzon,R, Dummer,R. (2002). A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X- rays. *Br J Dermatol*, 146:1042-6.
153. Fear,NT, Roman,E, Carpenter,LM, Newton,R y cols. (1996). Cancer in electrical workers: an analysis of cancer registrations in England, 1981-87. *Br J Cancer*, 73:935-9.
154. Feise,RJ. (2002). Do multiple outcome measures require p-value adjustment? *BMC Med Res Methodol*, 2:8.
155. Ferlay, J, Bray, F, Pisani, P, Parkin, DM. (2004). Globocan 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. [IARC CancerBase No. 5. Version 2.0]. Lyon, IARCPress. IARC CancerBase. <http://www-dep.iarc.fr/>
156. Feskanich,D, Willett,WC, Hunter,DJ, Colditz,GA. (2003). Dietary intakes of vitamins A, C, and E and risk of melanoma in two cohorts of women. *Br J Cancer*, 88:1381-7.
157. Fitzpatrick,TB. (1988). The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*, 124:869-71.
158. Flanagan,N, Healy,E, Ray,A, Philips,S y cols. (2000). Pleiotropic effects of the melanocortin 1 receptor (MC1R) gene on human pigmentation. *Hum Mol Genet*, 9:2531-7.
159. Floderus,B, Stenlund,C, Persson,T. (1999). Occupational magnetic field exposure and site-specific cancer incidence: a Swedish cohort study. *Cancer Causes Control*, 10:323-32.
160. Forastiere,F, Quiercia,A, Cavariani,F, Miceli,M y cols. (1992). Cancer risk and radon exposure. *Lancet*, 339:1115.
161. Fortes,C, Mastroeni,S, Melchi,F, Pilla,MA y cols. (2007). The association between residential pesticide use and cutaneous melanoma. *Eur J Cancer*, 43:1066-75.
162. Freedman,DM, Sigurdson,A, Doody,MM, Rao,RS y cols. (2003a). Risk of melanoma in relation to smoking, alcohol intake, and other factors in a large occupational cohort. *Cancer Causes Control*, 14:847-57.
163. Freedman,DM, Sigurdson,A, Rao,RS, Hauptmann,M y cols. (2003b). Risk of melanoma among radiologic technologists in the United States. *Int J Cancer*, 103:556-62.
164. Friedberg,EC. (2001). How nucleotide excision repair protects against cancer. *Nat Rev Cancer*, 1:22-33.
165. Fritschi,L. (2000). Cancer in veterinarians. *Occup Environ Med*, 57:289-97.

Bibliografía

166. Fritschi,L, Siemiatycki,J. (1996). Melanoma and occupation: results of a case-control study. *Occup Environ Med*, 53:168-73.
167. Frost,P. (1994). Geographic distribution of human skin-color: a selective compromise between natural selection and sexual selection? *Hum Evol*, 9:141-53.
168. Frost,P. (2007). Human skin-color sexual dimorphism: a test of the sexual selection hypothesis. *Am J Phys Anthropol*, 133:779-80.
169. Gallagher,RP, Elwood,JM, Threlfall,WJ, Band,PR y cols. (1986). Occupation and risk of cutaneous melanoma. *Am J Ind Med*, 9:289-94.
170. Gallagher,RP, McLean,DI, Yang,CP, Coldman,AJ y cols. (1990). Anatomic distribution of acquired melanocytic nevi in white children. A comparison with melanoma: the Vancouver Mole Study. *Arch Dermatol*, 126:466-71.
171. Gallus,S, Naldi,L, Martin,L, Martinelli,M y cols. (2006). Anthropometric measures and risk of cutaneous malignant melanoma: a case-control study from Italy. *Melanoma Res*, 16:83-7.
172. Galobardes,B, Shaw,M, Lawlor,DA, Lynch,JW y cols. (2006). Indicators of socioeconomic position (part 1). *J Epidemiol Community Health*, 60:7-12.
173. Gandini,S, Sera,F, Cattaruzza,MS, Pasquini,P y cols. (2005a). Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer*, 41:28-44.
174. Gandini,S, Sera,F, Cattaruzza,MS, Pasquini,P y cols. (2005b). Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer*, 41:45-60.
175. Gandini,S, Sera,F, Cattaruzza,MS, Pasquini,P y cols. (2005c). Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer*, 41:2040-59.
176. Garabrant,DH, Held,J, Langholz,B, Bernstein,L. (1988). Mortality of aircraft manufacturing workers in southern California. *Am J Ind Med*, 13:683-93.
177. Garcia-Borron,JC, Sanchez-Laorden,BL, Jimenez-Cervantes,C. (2005). Melanocortin-1 receptor structure and functional regulation. *Pigment Cell Res*, 18:393-410.
178. Gerstenblith,MR, Goldstein,AM, Fagnoli,MC, Peris,K y cols. (2007). Comprehensive evaluation of allele frequency differences of MC1R variants across populations. *Hum Mutat*, 28:495-505.
179. Gilchrist,BA, Eller,MS, Geller,AC, Yaar,M. (1999). The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N E J M*, 340:1341-8.
180. Gillgren,P, Mansson,BE, Frisell,J, Johansson,H y cols. (1999). Epidemiological characteristics of cutaneous malignant melanoma of the head and neck--a population-based study. *Acta Oncol*, 38:1069-74.
181. Goldstein,AM, Chaudru,V, Ghiorzo,P, Badenas,C y cols. (2007). Cutaneous phenotype and MC1R variants as modifying factors for the development of melanoma in CDKN2A G101W mutation carriers from 4 countries. *Int J Cancer*, 121:825-31.
182. Goldthorpe,JH. (1983). Women and class analysis: in defence of the conventional view. *Sociology*, 17:465-88.
183. Goode,EL, Ulrich,CM, Potter,JD. (2002). Polymorphisms in DNA repair genes and associations with cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 11:1513-30.
184. Goodman,KJ, Bible,ML, London,S, Mack,TM. (1995). Proportional melanoma incidence and occupation among white males in Los Angeles County (California, United States). *Cancer Causes Control*, 6:451-9.
185. Graham,A, Wakamatsu,K, Hunt,G, Ito,S y cols. (1997). Agouti protein inhibits the production of eumelanin and pheomelanin in the presence and absence of alpha-melanocyte stimulating hormone. *Pigment Cell Res*, 10:298-303.
186. Graham,S, Blanchet,M, Rohrer,T. (1977). Cancer in asbestos-mining and other areas of Quebec. *J Natl Cancer Inst*, 59:1139-45.
187. Graham,S, Marshall,J, Haughey,B, Stoll,H y cols. (1985). An inquiry into the epidemiology of melanoma. *Am J Epidemiol*, 122:606-19.
188. Granger,RH, Blizzard,L, Fryer,JL, Dwyer,T. (2006). Association between dietary fat and skin cancer in an Australian population using case-control and cohort study designs. *BMC Cancer*, 6:141.

189. Green,A. (1992). A theory of site distribution of melanomas: Queensland, Australia. *Cancer Causes Control*, 3:513-6.
190. Green,A, McCredie,M, MacKie,R, Giles,G y cols. (1999). A case-control study of melanomas of the soles and palms (Australia and Scotland). *Cancer Causes Control*, 10:21-5.
191. Green,A, Siskind,V, Hansen,ME, Hanson,L y cols. (1989). Melanocytic nevi in schoolchildren in Queensland. *J Am Acad Dermatol*, 20:1054-60.
192. Green,A, D Trichopoulos, 2002, Skin cancer, in HO Adami, D Hunter, and D Trichopoulos (eds), *Textbook of Cancer Epidemiology*: New York, Oxford University Press, p. 281-300.
193. Green,AC, D C Whitman, 2006, Solar radiation, in D Schottenfeld and FJ Fraumeni (eds), *Cancer epidemiology and prevention*. 3ª Ed.: New York, Oxford University Press, p. 294-305.
194. Gruber,SB, B K Armstrong, 2006, Cutaneous and ocular melanoma, in D Schottenfeld and FJ Fraumeni (eds), *Cancer epidemiology and prevention*. 3ª Ed.: New York, Oxford University Press, p. 1196-1129.
195. Grulich,AE, Bataille,V, Swerdlow,AJ, Newton-Bishop,JA y cols. (1996). 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*, 67:485-91.
196. Guenel, P, Nicolau, J, Imbernon, E, Chevalier, A y cols. (1996). Exposure to 50-Hz electric field and incidence of leukemia, brain tumors, and other cancers among french electric utility workers. *Am J Epidemiol* 144[12]:1107-21.
197. Gun,RT, Pratt,N, Ryan,P, Roder,D. (2006). Update of mortality and cancer incidence in the Australian petroleum industry cohort. *Occup Environ Med*, 63:476-81.
198. Gundestrup,M, Storm,HH. (1999). Radiation-induced acute myeloid leukaemia and other cancers in commercial jet cockpit crew: a population-based cohort study. *Lancet*, 354:2029-31.
199. Guo,HR, Yu,HS, Hu,H, Monson,RR. (2001). Arsenic in drinking water and skin cancers: cell-type specificity (Taiwan, ROC). *Cancer Causes Control*, 12:909-16.
200. Hakansson,N, Floderus,B, Gustavsson,P, Feychting,M y cols. (2001). Occupational sunlight exposure and cancer incidence among Swedish construction workers. *Epidemiology*, 12:552-7.
201. Hakansson,N, Floderus,B, Gustavsson,P, Johansen,C y cols. (2002). Cancer incidence and magnetic field exposure in industries using resistance welding in Sweden. *Occup Environ Med*, 59:481-6.
202. Haldorsen,T, Reitan,JB, Tveten,U. (2000). Cancer incidence among Norwegian airline pilots. *Scand J Work Environ Health*, 26:106-11.
203. Haldorsen,T, Reitan,JB, Tveten,U. (2001). Cancer incidence among Norwegian airline cabin attendants. *Int J Epidemiol*, 30:825-30.
204. Hall,NE, Rosenman,KD. (1991). Cancer by industry: analysis of a population-based cancer registry with an emphasis on blue-collar workers. *Am J Ind Med*, 19:145-59.
205. Han,J, Colditz,GA, Liu,JS, Hunter,DJ. (2005). Genetic variation in XPD, sun exposure, and risk of skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14:1539-44.
206. Hardell,L, Holmberg,B, Malke,H, Paulsson,LE. (1995). Exposure to extremely low frequency electromagnetic fields and the risk of malignant diseases--an evaluation of epidemiological and experimental findings. *Eur J Cancer Prev*, 4:3-107.
207. Harrison,SL, MacKie,RM, MacLennan,R. (2000). Development of melanocytic nevi in the first three years of life. *J Natl Cancer Inst*, 92:1436-8.
208. Hayward,NK. (2003). Genetics of melanoma predisposition. *Oncogene*, 22:3053-62.
209. Håkansson, J. (2007). Impact of migration, natural population change and age composition on the redistribution of the population in Sweden 1970 – 1996. *Cybergeo, Systèmes, Modélisation, Géostatistiques* article 123. 2007. <http://www.cybergeo.eu/index5615.htm>
210. Healy,E. (2004). Melanocortin 1 receptor variants, pigmentation, and skin cancer susceptibility. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 20:283-8.
211. Healy,E, Flannagan,N, Ray,A, Todd,C y cols. (2000). Melanocortin-1-receptor gene and sun sensitivity in individuals without red hair. *Lancet*, 355:1072-3.

Bibliográfia

212. Healy,E, Jordan,SA, Budd,PS, Suffolk,R y cols. (2001). Functional variation of MC1R alleles from red-haired individuals. *Hum Mol Genet*, 10:2397-402.
213. Hemminki,K, Li,X. (2003). Level of education and the risk of cancer in Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 12:796-802.
214. Hemminki,K, Zhang,H, Czene,K. (2003a). Familial and attributable risks in cutaneous melanoma: effects of proband and age. *J Invest Dermatol*, 120:217-23.
215. Hemminki,K, Zhang,H, Czene,K. (2003b). Socioeconomic factors in cancer in Sweden. *Int J Cancer*, 105:692-700.
216. Henshaw,DL, Eatough,JP, Richardson,RB. (1990). Radon as a causative factor in induction of myeloid leukaemia and other cancers. *Lancet*, 335:1008-12.
217. Hilt,B, Heldaas,SS, Langard,S. (1983). Can occupational exposure contribute to the development of malignant melanoma of the skin? *Scand J Work Environ Health*, 9:52-3.
218. Hinwood,A, Jolley,DJ, Sim,MR. (1999). Cancer incidence and high environmental arsenic concentrations in rural populations: results of an ecological study. *Int J Environ Health Res*, 131-41.
219. Hirobe,T. (2005). Role of keratinocyte-derived factors involved in regulating the proliferation and differentiation of mammalian epidermal melanocytes. *Pigment Cell Res*, 18:2-12.
220. Hoar,SK, Pell,S. (1981). A retrospective cohort study of mortality and cancer incidence among chemist. *J Occup Med*, 23:485-94.
221. Howell,WM. (2004). Epidermal growth factor gene polymorphism and development of cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol*, 123:xx-xxi.
222. Hunt,G, Kyne,S, Ito,S, Wakamatsu,K y cols. (1995). Eumelanin and pheomelanin contents of human epidermis and cultured melanocytes. *Pigment Cell Res*, 8:202-8.
223. Hunter,WJ, Henman,BA, Barlett,DM, Le,G, I. (1993). Mortality of professional chemists in England and Wales, 1965-1989. *Am J Ind Med*, 23:615-27.
224. Hussein,MR. (2004). Genetic pathways to melanoma tumorigenesis. *J Clin Pathol*, 57:797-801.
225. IARC. (1989). Occupational exposures in petroleum refining.Summary of Data Reported and Evaluation. IARC. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum* 45. Lyon. 2004.
226. IARC. (1997a). Mercury and mercury compounds.Summary of Data Reported and Evaluation. IARC. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum* 58. Lyon. 2004a. <http://monographs.iarc.fr/htdocs/monographs/vol58/mono58-3.htm>
227. IARC. (1997b). Solar and Ultraviolet Radiation..Summary of Data Reported and Evaluation. IARC. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum* 55. Lyon. <http://monographs.iarc.fr/htdocs/monographs/vol55/solar-and-uv-radiation.htm>
228. IARC. (2001). Static and Extremely Low-Frequency Electric and Magnetic Fields. Lyon. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.
229. IARC, 2006, World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours, Lyon, IARC press.
230. IARC. (2007). The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer*, 120:1116-22.
231. Ibuki,Y, Allanson,M, Dixon,KM, Reeve,VE. (2007). Radiation sources providing increased UVA/UVB ratios attenuate the apoptotic effects of the UVB waveband UVA-dose-dependently in hairless mouse skin. *J Invest Dermatol*, 127:2236-44.
232. Ihara,Y, Aoki,K. (1999). Sexual selection by male choice in monogamous and polygynous human populations. *Theor Popul Biol*, 55:77-93.
233. Infante,PF. (1993). State of the science on the carcinogenicity of gasoline with particular reference to cohort mortality study results. *Environ Health Perspect*, 101 Suppl 6:105-9.
234. Innos,K, Rahu,K, Baburin,A, Rahu,M. (2002). Cancer incidence and cause-specific mortality in male and female physicians: a cohort study in Estonia. *Scand J Public Health*, 30:133-40.
235. Irvine,D, Davies,DM. (1999). British Airways flightdeck mortality study, 1950-1992. *Aviat Space Environ Med*, 70:548-55.

236. Jablonski,NG, Chaplin,G. (2000). The evolution of human skin coloration. *J Hum Evol*, 39:57-106.
237. Jackson,S, Harland,M, Turner,F, Taylor,C y cols. (2005). No Evidence for BRAF as a melanoma/nevus susceptibility gene. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14:913-8.
238. Jannot,AS, Meziani,R, Bertrand,G, Gerard,B y cols. (2005). Allele variations in the OCA2 gene (pink-eyed-dilution locus) are associated with genetic susceptibility to melanoma. *Eur J Hum Genet*, 13:913-20.
239. Jarvholm,B. (2000). Natural organic fibers--health effects. *Int Arch Occup Environ Health*, 73 Suppl:S69-S74.
240. Järholm,B, Mellblom,B, Norrman,R, Nilsson,R y cols. (1997). Cancer incidence of workers in the swedish petroleum industry. *Occup Environ Med*, 54:686-91.
241. Jee,SH, Kuo,HW, Su,WP, Chang,CH y cols. (1995). Photodamage and skin cancer among paraquat workers. *Int J Dermatol*, 34:466-9.
242. Jee,SH, Lee,SY, Chiu,HC, Chang,CC y cols. (1994). Effects of estrogen and estrogen receptor in normal human melanocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 199:1407-12.
243. Jelinek,JE. (1970). Cutaneous side effects of oral contraceptives. *Arch Dermatol*, 101:181-6.
244. Jhappan,C, Noonan,FP, Merlino,G. (2003). Ultraviolet radiation and cutaneous malignant melanoma. *Oncogene*, 22:3099-112.
245. Johansen,C, Olsen,JH. (1998). Risk of cancer among Danish utility workers-A nationwide cohort study. *Am J Epidemiol*, 147:548-55.
246. Kaae,J, Andersen,A, Boyd,HA, Wohlfahrt,J y cols. (2007). Reproductive history and cutaneous malignant melanoma: a comparison between women and men. *Am J Epidemiol*, 165:1265-70.
247. Kadakaro,AL, Kanto,H, Kavanagh,R, Abdel-Malek,ZA. (2003a). Significance of the melanocortin 1 receptor in regulating human melanocyte pigmentation, proliferation, and survival. *Ann N Y Acad Sci*, 994:359-65.
248. Kadakaro,AL, Kavanagh,G, Wakamatsu,K, . y cols. (2003b). Cutaneous Photobiology. The melanocyte vs. the sun: who will win the final round? *Pigment Cell Res*, 16:434-47.
249. Kadakaro,AL, Wakamatsu,K, Ito,S, Abdel-Malek,ZA. (2006). Cutaneous photoprotection and melanoma susceptibility: reaching beyond melanin content to the frontiers of DNA repair. *Front Biosci*, 11:2157-73.
250. Kanetsky,PA, Ge,F, Najarian,D, Swoyer,J y cols. (2004). Assessment of polymorphic variants in the melanocortin-1 receptor gene with cutaneous pigmentation using an evolutionary approach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 13:808-19.
251. Kanetsky,PA, Holmes,R, Walker,A, Najarian,D y cols. (2001). Interaction of glutathione S-transferase M1 and T1 genotypes and malignant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 10:509-13.
252. Kanetsky,PA, Swoyer,J, Panossian,S, Holmes,R y cols. (2002). A polymorphism in the agouti signaling protein gene is associated with human pigmentation. *Am J Hum Genet*, 70:770-5.
253. Kappes,UP, Luo,D, Potter,M, Schulmeister,K y cols. (2006). Short- and long-wave UV light (UVB and UVA) induce similar mutations in human skin cells. *J Invest Dermatol*, 126:667-75.
254. Karagas,MR, Stukel,TA, Dykes,J, Miglionico,J y cols. (2002). A pooled analysis of 10 case-control studies of melanoma and oral contraceptive use. *Br J Cancer*, 86:1085-92.
255. Karagas,MR, Zens,MS, Stukel,TA, Swerdlow,AJ y cols. (2006). Pregnancy history and incidence of melanoma in women: a pooled analysis. *Cancer Causes Control*, 17:11-9.
256. Kauppinen,T, Toikkanen,J, Pukkala,E. (1998). From cross-tabulations to multipurpose exposure information systems: a new job-exposure matrix. *Am J Ind Med*, 33:409-17.
257. Kayser,M, Liu,F, Janssens,AC, Rivadeneira,F y cols. (2008). Three genome-wide association studies and a linkage analysis identify HERC2 as a human iris color gene. *Am J Hum Genet*, Early on line publication.
258. Kennedy,C, Bajdik,CD, Willemze,R, Bouwes Bavinck,JN. (2005). Chemical exposures other than arsenic are probably not important risk factors for squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma and malignant melanoma of the skin. *Br J Dermatol*, 152:194-7.

Bibliografía

259. Kennedy,C, ter Huurne,J, Berkhout,M, Gruis,N y cols. (2001). Melanocortin 1 receptor (MC1R) gene variants are associated with an increased risk for cutaneous melanoma which is largely independent of skin type and hair color. *J Invest Dermatol*, 117:294-300.
260. King,AS, Threlfall,WJ, Band,PR, Gallagher,RP. (1994). Mortality among female registered nurses and school teachers in British Columbia. *Am J Ind Med*, 26:125-32.
261. Kirkpatrick,CS, White,E, Lee,JA. (1994). Case-control study of malignant melanoma in Washington State. II. Diet, alcohol, and obesity. *Am J Epidemiol*, 139:869-80.
262. Kogevinas,M, Hagmar,L. (2005). Use of routinely collected occupational exposure data in register-based studies--a trade off between feasibility and misclassification. *Scand J Work Environ Health*, 31:85-7.
263. Kolmel,KF, Gefeller,O, Haferkamp,B. (1992). Febrile infections and malignant melanoma: results of a case-control study. *Melanoma Res*, 2:207-11.
264. Kolmel,KF, Pfahlberg,A, Mastrangelo,G, Niin,M y cols. (1999). Infections and melanoma risk: results of a multicentre EORTC case- control study. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Melanoma Res*, 9:511-9.
265. Kravdal,O. (1995). Is the relationship between childbearing and cancer incidence due to biology or lifestyle? Examples of the importance of using data on men. *Int J Epidemiol*, 24:477-84.
266. Krengel,S, Hauschild,A, Schafer,T. (2006). Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. *Br J Dermatol*, 155:1-8.
267. Krieger,N, Chen,JT, Selby,P. (1999). Comparing individual-based and household-based measures of social class to assess class inequalities in women's health: a methodological study of 684 US women. *J Epidemiol Community Health*, 53:612-23.
268. Krone,B, Kolmel,KF, Grange,JM, Mastrangelo,G y cols. (2003). Impact of vaccinations and infectious diseases on the risk of melanoma--evaluation of an EORTC case-control study. *Eur J Cancer*, 39:2372-8.
269. Krone,B, Kolmel,KF, Henz,BM, Grange,JM. (2005). Protection against melanoma by vaccination with Bacille Calmette-Guerin (BCG) and/or vaccinia: an epidemiology-based hypothesis on the nature of a melanoma risk factor and its immunological control. *Eur J Cancer*, 41:104-17.
270. Kruger,S, Garbe,C, Buttner,P, Stadler,R y cols. (1992). Epidemiologic evidence for the role of melanocytic nevi as risk markers and direct precursors of cutaneous malignant melanoma. Results of a case control study in melanoma patients and nonmelanoma control subjects [see comments]. *J Am Acad Dermatol*, 26:920-6.
271. Kumar,R, Angelini,S, Snellman,E, Hemminki,K. (2004). BRAF mutations are common somatic events in melanocytic nevi. *J Invest Dermatol*, 122:342-8.
272. Kuratsune,M, Ikeda,M, Nakamura,Y, Hirohata,T. (1987). A cohort study on mortality of "yusho" patients: a preliminary report. *Princess Takamatsu Symp*, 18:61-6.
273. Kuratsune,M, Yoshimura,T, Matsuzaka,J, Yamaguchi,A. (1972). Epidemiologic study on Yusho, a Poisoning Caused by Ingestion of Rice Oil Contaminated with a Commercial Brand of Polychlorinated Biphenyls. *Environ Health Perspect*, 1:119-28.
274. Kwan,TY, Belke,TW, Enta,T. (2000). Sex differences in the anatomical distribution of melanocytic nevi in Canadian Hutterite children. *J Cutan Med Surg*, 4:58-62.
275. Lalueza-Fox,C, Rompler,H, Caramelli,D, Staubert,C y cols. (2007). A melanocortin 1 receptor allele suggests varying pigmentation among Neanderthals. *Science*, 318:1453-5.
276. Lamason,RL, Mohideen,MA, Mest,JR, Wong,AC y cols. (2005). SLC24A5, a putative cation exchanger, affects pigmentation in zebrafish and humans. *Science*, 310:1782-6.
277. Landi,MT, Baccarelli,A, Tarone,RE, Pesatori,A y cols. (2002). DNA repair, dysplastic nevi, and sunlight sensitivity in the development of cutaneous malignant melanoma. *J Natl Cancer Inst*, 94:94-101.
278. Landi,MT, Bauer,J, Pfeiffer,RM, Elder,DE y cols. (2006). MC1R Germline Variants Confer Risk for BRAF-Mutant Melanoma. *Science*.
279. Landi,MT, Kanetsky,PA, Tsang,S, Gold,B y cols. (2005). MC1R, ASIP, and DNA repair in sporadic and familial melanoma in a Mediterranean population. *J Natl Cancer Inst*, 97:998-1007.

280. Langard,S, Rosenberg,J, Andersen,A, Heldaas,SS. (2000). Incidence of cancer among workers exposed to vinyl chloride in polyvinyl chloride manufacture. *Occup Environ Med*, 57:65-8.
281. Langseth,H, Andersen,A. (2000). Cancer incidence among male pulp and paper workers in Norway. *Scand J Work Environ Health*, 26:99-105.
282. Lassalle,MW, Igarashi,S, Sasaki,M, Wakamatsu,K y cols. (2003). Effects of melanogenesis-inducing nitric oxide and histamine on the production of eumelanin and pheomelanin in cultured human melanocytes. *Pigment Cell Res*, 16:81-4.
283. Laud,K, Kannengiesser,C, Avril,MF, Chompret,A y cols. (2003). BRAF as a melanoma susceptibility candidate gene? *Cancer Res*, 63:3061-5.
284. Lazear,E, Oyer,P. (2004). The Structure of Wages and Internal Mobility. *American Economic Review*, 94:212-6.
285. Le Marchand,L, Saltzman,BS, Hankin,JH, Wilkens,LR y cols. (2006). Sun exposure, diet, and melanoma in Hawaii Caucasians. *Am J Epidemiol*, 164:232-45.
286. Lea,CS, Holly,EA, Hartge,P, Lee,JS y cols. (2007). Reproductive risk factors for cutaneous melanoma in women: a case-control study. *Am J Epidemiol*, 165:505-13.
287. Lee,CH, Yu,CL, Liao,WT, Kao,YH y cols. (2004). Effects and interactions of low doses of arsenic and UVB on keratinocyte apoptosis. *Chem Res Toxicol*, 17:1199-205.
288. Lee,JA, Merrill,JM. (1970). Sunlight and the aetiology of malignant melanoma: a synthesis. *Med J Aust*, 2:846-51.
289. Lee,JA, Storer,BE. (1982). Further studies on skin melanomas apparently dependent on female sex hormones. *Int J Epidemiol*, 11:127-31.
290. Lee,JA, Strickland,D. (1980). Malignant melanoma: social status and outdoor work. *Br J Cancer*, 41:757-63.
291. LeMasters,GK, Genaidy,AM, Succop,P, Deddens,J y cols. (2006). Cancer risk among firefighters: a review and meta-analysis of 32 studies. *J Occup Environ Med*, 48:1189-202.
292. Lewis,DR, Southwick,JW, Ouellet-Hellstrom,R, Rench,J y cols. (1999). Drinking water arsenic in Utah: A cohort mortality study. *Environ Health Perspect*, 107:359-65.
293. Li,C, Hu,Z, Liu,Z, Wang,LE y cols. (2006). Polymorphisms in the DNA repair genes XPC, XPD, and XPG and risk of cutaneous melanoma: a case-control analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15:2526-32.
294. Li,CY, Sung,FC. (1999). A review of the healthy worker effect in occupational epidemiology. *Occup Med (Lond)*, 49:225-9.
295. Liberatos,P, Link,BG, Kelsey,JL. (1988). The measurement of social class in epidemiology. *Epidemiol Rev*, 10:87-121.
296. Lie,JA, Andersen,A, Kjaerheim,K. (2007). Cancer risk among 43000 Norwegian nurses. *Scand J Work Environ Health*, 33:66-73.
297. Lindelof,B, Sigurgeirsson,B, Tegner,E, Larko,O y cols. (1999). PUVA and cancer risk: the Swedish follow-up study. *Br J Dermatol*, 141:108-12.
298. Linet,MS, Malke,HS, Chow,WH, McLaughlin,JK y cols. (1995). Occupational risks for cutaneous melanoma among men in Sweden. *J Occup Environ Med*, 37:1127-35.
299. Littorin,M, Attewell,R, Skerfving,S, Horstmann,V y cols. (1993). Mortality and tumour morbidity among Swedish market gardeners and orchardists. *Int Arch Occup Environ Health*, 65:163-9.
300. Loomis,D, Browning,SR, Schenck,AP, Gregory,E y cols. (1997). Cancer mortality among electric utility workers exposed to polychlorinated biphenyls. *Occup Environ Med*, 54:720-8.
301. Lorea,P, Decaestecker,C, Goldschmidt,D, Renard,N y cols. (1997). Correlation between gender and cytomorphonuclear characteristics in human melanomas and in vitro evidence of sex steroid-induced modifications in the morphonuclear characteristics of three human melanoma cell lines. *Melanoma Res*, 7:382-92.
302. Luce,D, Landre,MF, Clavel,T, Limousin,I y cols. (1997). Cancer mortality among magazine printing workers. *Occup Environ Med*, 54:264-7.
303. Lundberg,I, Gustavsson,A, Holmberg,B, Molina,G y cols. (1993). Mortality and cancer incidence among PVC-processing workers in Sweden. *Am J Ind Med*, 23:313-9.

Bibliografía

304. Lynge,E, Thygesen,L. (1988). Use of surveillance systems for occupational cancer: data from the Danish National system. *Int J Epidemiol*, 17:493-500.
305. MacLennan,R, Kelly,JW, Rivers,JK, Harrison,SL. (2003). The Eastern Australian Childhood Nevus Study: site differences in density and size of melanocytic nevi in relation to latitude and phenotype. *J Am Acad Dermatol*, 48:367-75.
306. Madrigal,L, Kelly,W. (2007). Human skin-color sexual dimorphism: a test of the sexual selection hypothesis. *Am J Phys Anthropol*, 132:470-82.
307. Magnani,C, Coggon,D, Osmond,C, Acheson,ED. (1987). Occupation and five cancers: a case-control study using death certificates. *Br J Ind Med*, 44:769-76.
308. Magnus,K. (1991). The Nordic profile of skin cancer incidence. A comparative epidemiological study of the three main types of skin cancer. *Int J Cancer*, 47:12-9.
309. Mahajan,R, Blair,A, Coble,J, Lynch,CF y cols. (2007). Carbaryl exposure and incident cancer in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer*, 121:1799-805.
310. Maldonado,JL, Fridlyand,J, Patel,H, Jain,AN y cols. (2003). Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst*, 95:1878-90.
311. Marsh,GM, Enterline,PE, McCraw,D. (1991). Mortality patterns among petroleum refinery and chemical plant workers. *Am J Ind Med*, 19:29-42.
312. Masback,A, Westerdahl,J, Ingvar,C, Olsson,H y cols. (1999). Clinical and histopathological characteristics in relation to aetiological risk factors in cutaneous melanoma: a population-based study. *Melanoma Res*, 9:2-97.
313. Massi,D, Carli,P, Franchi,A, Santucci,M. (1999). Naevus-associated melanomas: cause or chance? *Melanoma Res*, 9:85-91.
314. Mastrangelo,G, Fedeli,U, Fadda,E, Milan,G y cols. (2002). Epidemiologic evidence of cancer risk in textile industry workers: a review and update. *Toxicol Ind Health*, 18:171-81.
315. Mastrangelo,G, Rossi,CR, Pfahlberg,A, Marzia,V y cols. (2000). Is there a relationship between influenza vaccinations and risk of melanoma? A population-based case-control study. *Eur J Epidemiol*, 16:777-82.
316. Mattos,IE, Sauaia,N, Menezes,PR. (2002). [A cancer mortality pattern in Brazilian electrical workers]. *Cad Saude Publica*, 18:221-33.
317. McKinlay,AF. (1977). Ultraviolet radiation hazards and protection standards. *Radiological Protection Bulletin*, 10-6.
318. McLaughlin,JK, Malaker,HSR. (1988). Malignant melanoma in the printing industry. *Am J Ind Med*, 13:301-4.
319. Mehlman,MA. (2006). Causal relationship from exposure to chemicals in oil refining and chemical industries and malignant melanoma. *Ann N Y Acad Sci*, 1076:822-8.
320. Merler,E, Boffetta,P, Masala,G, Monechi,V y cols. (1994). A cohort study of workers compensated for mercury intoxication following employment in the fur hat industry. *J Occup Med*, 36:1260-4.
321. Meyer,P, Sergi,C, Garbe,C. (2003). Polymorphisms of the BRAF gene predispose males to malignant melanoma. *J Carcinog*, 2:7.
322. Meyskens,FL, Jr., Berwick,M. (2008). UV or Not UV: Metals Are The Answer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 17:268-70.
323. Meyskens,FL, Jr., Farmer,PJ, Anton-Culver,H. (2004). Etiologic pathogenesis of melanoma: a unifying hypothesis for the missing attributable risk. *Clin Cancer Res*, 10:2581-3.
324. Millen,AE, Tucker,MA, Hartge,P, Halpern,A y cols. (2004). Diet and melanoma in a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 13:1042-51.
325. Miller,AJ, Mihm-MC,J. (2006). Melanoma. *NEJM*, 355:51-65.
326. Miller,CT, Beleza,S, Pollen,AA, Schluter,D y cols. (2007). cis-Regulatory changes in Kit ligand expression and parallel evolution of pigmentation in sticklebacks and humans. *Cell*, 131:1179-89.
327. Millikan,RC, Hummer,A, Begg,C, Player,J y cols. (2006). Polymorphisms in nucleotide excision repair genes and risk of multiple primary melanoma: the Genes Environment and Melanoma Study. *Carcinogenesis*, 27:610-8.

328. Miyamura,Y, Coelho,SG, Wolber,R, Miller,SA y cols. (2006). Regulation of human skin pigmentation and responses to ultraviolet radiation. *Pigment Cell Res*, 20:2-13.
329. Moan,J, Dahlback,A, Setlow,RB. (1999). Epidemiological support for an hypothesis for melanoma induction indicating a role for UVA radiation. *Photochem Photobiol*, 70:243-7.
330. Mogil,JS, Wilson,SG, Chesler,EJ, Rankin,AL y cols. (2003). The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100:4867-72.
331. Montanaro,F, Ceppi,M, Demers,PA, Puntoni,R y cols. (1997). Mortality in a cohort of tannery workers. *Occup Environ Med*, 54:588-91.
332. Moore,DH, Patterson,HW, Hatch,F, Discher,D y cols. (1997). Case-control study of malignant melanoma among employees of the Lawrence Livermore National Laboratory. *Am J Ind Med*, 32:377-91.
333. Morgan,JW, Cassady,RE. (2002). Community cancer assessment in response to long-time exposure to perchlorate and trichloroethylene in drinking water. *J Occup Environ Med*, 44:616-21.
334. Mori,T, Martinez,SR, O'Day,SJ, Morton,DL y cols. (2006). Estrogen receptor-alpha methylation predicts melanoma progression. *Cancer Res*, 66:6692-8.
335. Moriwaki,S, Takahashi,Y. (2007). Photoaging and DNA repair. *J Dermatol Sci*.
336. Mossner,R, Anders,N, Konig,IR, Kruger,U y cols. (2007). Variations of the melanocortin-1 receptor and the glutathione-S transferase T1 and M1 genes in cutaneous malignant melanoma. *Arch Dermatol Res*, 298:371-9.
337. Mouret,S, Baudouin,C, Charveron,M, Favier,A y cols. (2006). Cyclobutane pyrimidine dimers are predominant DNA lesions in whole human skin exposed to UVA radiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103:13765-70.
338. Moyal,DD, Fourtanier,AM. (2003). Efficacy of broad-spectrum sunscreens against the suppression of elicitation of delayed-type hypersensitivity responses in humans depends on the level of ultraviolet A protection. *Exp Dermatol*, 12:153-9.
339. Moyal,DD, Fourtanier,AM. (2008). Broad-spectrum sunscreens provide better protection from solar ultraviolet-simulated radiation and natural sunlight-induced immunosuppression in human beings. *J Am Acad Dermatol*, 58:S149-S154.
340. Naldi,L, Altieri,A, Imberti,GL, Giordano,L y cols. (2005). Cutaneous malignant melanoma in women. Phenotypic characteristics, sun exposure, and hormonal factors: a case-control study from Italy. *Ann Epidemiol*, 15:545-50.
341. Naldi,L, Gallus,S, Tavani,A, Imberti,GL y cols. (2004). Risk of melanoma and vitamin A, coffee and alcohol: a case-control study from Italy. *Eur J Cancer Prev*, 13:503-8.
342. Neil,SM, Eves,P, Richardson,B, Molife,R y cols. (2000). Oestrogenic steroids and melanoma cell interaction with adjacent skin cells influence invasion of melanoma cells in vitro. *Pigment Cell Res*, 13 Suppl 8:68-72.
343. Nelemans,PJ, Groenendal,H, Kiemeney,LA, Rampen,FH y cols. (1993a). Effect of intermittent exposure to sunlight on melanoma risk among indoor workers and sun-sensitive individuals. *Environ Health Perspect*, 101:252-5.
344. Nelemans,PJ, Scholte,R, Groenendal,H, Kiemeney,LA y cols. (1993b). Melanoma and occupation: results of a case-control study in The Netherlands. *Br J Ind Med*, 50:642-6.
345. Newell,GR, Sider,JG, Bergfelt,L, Kripke,ML. (1988). Incidence of cutaneous melanoma in the United States by histology with special reference to the face. *Cancer Res*, 48:5036-41.
346. Newton Bishop,JA, Bataille,V, Pinney,E, Bishop,DT. (1994). Family studies in melanoma: identification of the atypical mole syndrome (AMS) phenotype. *Melanoma Res*, 4:199-206.
347. Nicholas,JS, Butler,GC, Lackland,DT, Tessier,GS y cols. (2001). Health among commercial airline pilots. *Aviat Space Environ Med*, 72:821-6.
348. Nielsen,H, Henriksen,L, Olsen,JH. (1996). Malignant melanoma among lithographers. *Scand J Work Environ Health*, 22:108-11.
349. Nishimura,EK, Granter,SR, Fisher,DE. (2005). Mechanisms of hair graying: incomplete melanocyte stem cell maintenance in the niche. *Science*, 307:720-4.
350. Noonan,FP, Recio,JA, Takayama,H, Duray,P y cols. (2001). Neonatal sunburn and melanoma in mice. *Nature*, 413:271-2.

Bibliografía

351. Nordlund, J.J. (2007). The melanocyte and the epidermal melanin unit: an expanded concept. *Dermatologic Clinics*, 25:271-82.
352. NPS. (2001). Museum Handbook: Part I, Museum Collections. Ch. 11: Curatorial Health and Safety. *National Parks Service Publication USA* :-NPS. Washington. 2004. <http://www.cr.nps.gov/museum/publications/MHI/CHAP11.pdf>
353. NRPB. (1995). Effects of ultraviolet radiation on human health. Statement by the National Radiological Protection Board. *Documents of the NRPB* 6[2]. www.nrpb.org.uk/Abstracts/Abstd6-2.htm
354. O'Berg, M.T., Burke, C.A., Chen, J.L., Walrath, J. y cols. (1987). Cancer incidence and mortality in the Du Pont Company: an update. *J Occup Med*, 29:245-52.
355. Odenbro, A., Gillgren, P., Bellocco, R., Boffetta, P. y cols. (2007). The risk for cutaneous malignant melanoma, melanoma in situ and intraocular malignant melanoma in relation to tobacco use and body mass index. *Br J Dermatol*, 156:99-105.
356. Olin, R., Vagero, D., Ahlbom, A. (1985). Mortality experience of electrical engineers. *Br J Ind Med*, 42:211-2.
357. Oliveria, S.A., Saraiya, M., Geller, A.C., Heneghan, M.K. y cols. (2006). Sun exposure and risk of melanoma. *Arch Dis Child*, 91:131-8.
358. Olsen, C.M., Green, A.C., Zens, M.S., Stukel, T.A. y cols. (2007). Anthropometric factors and risk of melanoma in women: A pooled analysis. *Int J Cancer*.
359. Olsen, J. (1988). Limitations in the use of job exposure matrices. *Scand J Soc Med*, 16:205-8.
360. Oren, M., Bartek, J. (2007). The sunny side of p53. *Cell*, 128:826-8.
361. Osterlind, A., Tucker, M.A., Stone, B.J., Jensen, O.M. (1988a). The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. II. Importance of UV-light exposure. *Int J Cancer*, 42:319-24.
362. Osterlind, A., Tucker, M.A., Stone, B.J., Jensen, O.M. (1988b). The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. IV. No association with nutritional factors, alcohol, smoking or hair dyes. *Int J Cancer*, 42:825-8.
363. Ottenbacher, K.J. (1998). Quantitative evaluation of multiplicity in epidemiology and public health research. *Am J Epidemiol*, 147:615-9.
364. Oyer, P., 2007, Wage Structure and Labor Mobility in Sweden, 1970-1990, in E Lazear and K Shaw (eds), Forthcoming in *Wage Structure, Raises and Mobility: International Comparisons of the Structure of Wages Within and Across Firms*: University of Chicago Press.
365. Palmer, J.S., Duffy, D.L., Box, N.F., Aitken, J.F. y cols. (2000). Melanocortin-1 receptor polymorphisms and risk of melanoma: is the association explained solely by pigmentation phenotype? *Am J Hum Genet*, 66:176-86.
366. Parra, E.J. (2007). Human pigmentation variation: evolution, genetic basis, and implications for public health. *Am J Phys Anthropol*, Suppl 45:85-105.
367. Pavey, S., Gabrielli, B. (2002). Alpha-melanocyte stimulating hormone potentiates p16/CDKN2A expression in human skin after ultraviolet irradiation. *Cancer Res*, 62:875-80.
368. Pearce, N., Checkoway, H., Kriebel, D. (2007). Bias in occupational epidemiology studies. *Occup Environ Med*, 64:562-8.
369. Pearce, N.E., Howard, J.K. (1986). Occupation, social class and male cancer mortality in New Zealand, 1974- 78. *Int J Epidemiol*, 15:456-62.
370. Petralia, S.A., Dosemeci, M., Adams, E.E., Zahm, S.H. (1999). Cancer mortality among women employed in health care occupations in 24 U.S. states, 1984-1993. *Am J Ind Med*, 36:159-65.
371. Pfahlberg, A., Kolmel, K.F., Grange, J.M., Mastrangelo, G. y cols. (2002). Inverse association between melanoma and previous vaccinations against tuberculosis and smallpox: results of the FEBIM study. *J Invest Dermatol*, 119:570-5.
372. Philipp, R., Hughes, A.O., Robertson, M.C., Mitchell, T.F. (1983). Malignant melanoma incidence and association with arsenic. *Bristol Med Chir J*, 98:165-9.
373. Pi, J., He, Y., Bortner, C., Huang, J. y cols. (2005). Low level, long-term inorganic arsenite exposure causes generalized resistance to apoptosis in cultured human keratinocytes: potential role in skin co-carcinogenesis. *Int J Cancer*, 116:20-6.
374. Pion, I.A., Rigel, D.S., Garfinkel, L., Silverman, M.K. y cols. (1995). Occupation and the risk of malignant melanoma. *Cancer*, 75:637-44.

375. Plato,N, Steineck,G. (1993). Methodology and utility of a job-exposure matrix. *Am J Ind Med*, 23:491-502.
376. Pollan,M, Gustavsson,P, Cano,MI. (2001). Incidence of testicular cancer and occupation among Swedish men gainfully employed in 1970. *Ann Epidemiol*, 11:554-62.
377. Pollán, M, Gustavsson, P. (1999). Cancer and occupation in Sweden 1971-1989. 1[1]. Stockholm, Swedish National Board of Health and Welfare. EpC Rapport.
378. Poon,TS, Barnetson,RS, Halliday,GM. (2003). Prevention of immunosuppression by sunscreens in humans is unrelated to protection from erythema and dependent on protection from ultraviolet a in the face of constant ultraviolet B protection. *J Invest Dermatol*, 121:184-90.
379. Poynter,JN, Elder,JT, Fullen,DR, Nair,RP y cols. (2006). BRAF and NRAS mutations in melanoma and melanocytic nevi. *Melanoma Res*, 16:267-73.
380. Prince,MM, Ruder,AM, Hein,MJ, Waters,MA y cols. (2006). Mortality and exposure response among 14,458 electrical capacitor manufacturing workers exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs). *Environ Health Perspect*, 114:1508-14.
381. Pukkala,E, Aspholm,R, Auvinen,A, Eliasch,H y cols. (2003). Cancer incidence among 10,211 airline pilots: a Nordic study. *Aviat Space Environ Med*, 74:699-706.
382. Pukkala,E, Auvinen,A, Wahlberg,G. (1995). Incidence of cancer among Finnish airline cabin attendants, 1967-92. *BMJ*, 311:649-52.
383. Pukkala,E, Guo,J, Kyyronen,P, Lindbohm,ML y cols. (2005). National job-exposure matrix in analyses of census-based estimates of occupational cancer risk. *Scand J Work Environ Health*, 31:97-107.
384. Puntoni,R, Ceppi,M, Gennaro,V, Ugolini,D y cols. (2004). Occupational exposure to carbon black and risk of cancer. *Cancer Causes Control*, 15:511-6.
385. Purdue,MP, From,L, Kahn,HJ, Armstrong,BK y cols. (2005). Etiologic factors associated with p53 immunostaining in cutaneous malignant melanoma. *Int J Cancer*, 117:486-93.
386. Purdue,MP, Hoppin,JA, Blair,A, Dosemeci,M y cols. (2007). Occupational exposure to organochlorine insecticides and cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer*, 120:642-9.
387. Puri,N, Gardner,JM, Brilliant,MH. (2000). Aberrant pH in pink-eyed dilution (p) mutant melanocytes. *J Invest Dermatol*, 115:607-13.
388. Raaschou-Nielsen,O, Hansen,J, McLaughlin,JK, Kolstad,H y cols. (2003). Cancer risk among workers at Danish companies using trichloroethylene: a cohort study. *Am J Epidemiol*, 158:1182-92.
389. Rafnsson,V, Hrafnkelsson,J, Tulinius,H. (2000). Incidence of cancer among commercial airline pilots. *Occup Environ Med*, 57:175-9.
390. Rafnsson,V, Tulinius,H, Jonasson,JG, Hrafnkelsson,J. (2001). Risk of breast cancer in female flight attendants: a population-based study (Iceland). *Cancer Causes Control*, 12:95-101.
391. Rees,JL. (2003). Genetics of hair and skin color. *Annu Rev Genet*, 37:67-90.
392. Reeve,GR, Thomas,TL, Kelly,VF, Waxweiler,RJ y cols. (1982). A proportionate mortality study of an oil, chemical and atomic workers local in Texas City, Texas. *Ann N Y Acad Sci*, 381:54-61.
393. Reeves,GK, Pirie,K, Beral,V, Green,J y cols. (2007). Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ*, 335:1134.
394. Repacholi,MH. (2008). An Overview of WHO's EMF Project and the Health Effects of EMF Exposure. Electromagnetic Fields and Our Health. *Proceedings of the International Conference on Non-Ionizing Radiation at UNITEN (ICNIR 2003)*.
395. Rex, J, Ferrandiz, C. (2007). Nevus melanocíticos. Moraga Llop, F. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en dermatología pediátrica Vol 1. *AEPED* :175-83. 2008. <http://www.aeped.es/protocolos/dermatologia/dos/nevus.pdf>
396. Reyes-Ortiz,CA, Goodwin,JS, Freeman,JL. (2005). The effect of socioeconomic factors on incidence, stage at diagnosis and survival of cutaneous melanoma. *Med Sci Monit*, 11:RA163-RA172.
397. Reynolds,P, Austin,DF. (1985). Cancer incidence among employees of the Lawrence Livermore National Laboratory, 1969-1980. *West J Med*, 142:214-8.

Bibliografía

398. Reynolds,P, Cone,J, Layefsky,M, Goldberg,DE y cols. (2002). Cancer incidence in California flight attendants (United States). *Cancer Causes Control*, 13:317-24.
399. Reynolds,P, Elkin,EP, Layefsky,ME, Lee,GM. (1999). Cancer in California school employees, 1988-1992. *Am J Ind Med*, 36:271-8.
400. Rimpela,AH, Pukkala,EI. (1987). Cancers of affluence: positive social class gradient and rising incidence trend in some cancer forms. *Soc Sci Med*, 24:601-6.
401. Rivers,JK. (2004). Is there more than one road to melanoma? *Lancet*, 363:728-30.
402. Rix,BA, Lyngge,E. (1996). Cancer incidence in Danish health care workers. *Scand J Soc Med*, 24:114-20.
403. Robinson,CF, Petersen,M, Palu,S. (1999). Mortality patterns among electrical workers employed in the U.S. construction industry, 1982-1987. *Am J Ind Med*, 36:630-7.
404. Rockley,PF, Trieff,N, Wagner-RF,J, Tyring,SK. (1994). Nonsunlight risk factors for malignant melanoma. Part I: Chemical agents, physical conditions, and occupation. *Int J Dermatol*, 33:398-406.
405. Rodriguez-Peralto, JL, Cuevas Santos, J. (2003). CURSO CORTO DE PATOLOGÍA MOLECULAR II. Factores Pronósticos clásicos y moleculares del melanoma. *21 Congreso de la SEAP Madrid* . <http://www.conganat.org/seap/congresos/2003/cursomolecular2/rodriguez.htm>
406. Rolon,PA, Kramarova,E, Rolon,HI, Khat,M y cols. (1997). Plantar melanoma: a case-control study in Paraguay. *Cancer Causes Control*, 8:850-6.
407. Rosdahl,I, Andersson,E, Kagedal,B, Torma,H. (1997). Vitamin A metabolism and mRNA expression of retinoid-binding protein and receptor genes in human epidermal melanocytes and melanoma cells. *Melanoma Res*, 7:267-74.
408. Rothman,KJ. (1990). No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology*, 1:43-6.
409. Rouzaud,F, Kadekaro,AL, Abdel-Malek,ZA, Hearing,VJ. (2005). MC1R and the response of melanocytes to ultraviolet radiation. *Mutat Res*, 571:133-52.
410. Runger,TM. (2007). How different wavelengths of the ultraviolet spectrum contribute to skin carcinogenesis: the role of cellular damage responses. *J Invest Dermatol*, 127:2103-5.
411. Runger,TM, Kappes,UP. (2008). Mechanisms of mutation formation with long-wave ultraviolet light (UVA). *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 24:2-10.
412. Rushton,L. (1993). Further follow up of mortality in a United Kingdom oil refinery cohort. *Br J Ind Med*, 50:549-60.
413. Rushton,L, Alderson,M. (1980). The influence of occupation on health--some results from a study in the UK oil industry. *Carcinogenesis*, 1:739-43.
414. Rushton,L, Alderson,MR. (1981). An epidemiological survey of eight oil refineries in Britain. *Br J Ind Med*, 38:225-34.
415. Samanic,C, Chow,WH, Gridley,G, Jarvholm,B y cols. (2006). Relation of body mass index to cancer risk in 362,552 Swedish men. *Cancer Causes Control*, 17:901-9.
416. Sarin,KY, Artandi,SE. (2007). Aging, graying and loss of melanocyte stem cells. *Stem Cell Rev*, 3:212-7.
417. Savitz,DA, Moure,R. (1984). Cancer risk among oil refinery workers. A review of epidemiologic studies. *J Occup Med*, 26:662-70.
418. Savitz,DA, Olshan,AF. (1995). Multiple comparisons and related issues in the interpretation of epidemiologic data. *Am J Epidemiol*, 142:904-8.
419. Savitz,DA, Olshan,AF. (1998). Describing data requires no adjustment for multiple comparisons: a reply from Savitz and Olshan. *Am J Epidemiol*, 147:813-4.
420. Schiavetti,F, Thonnard,J, Colau,D, Boon,T y cols. (2002). A human endogenous retroviral sequence encoding an antigen recognized on melanoma by cytolytic T lymphocytes. *Cancer Res*, 62:5510-6.
421. Schmidt,AN, Nanney,LB, Boyd,AS, King,LE, Jr. y cols. (2006). Oestrogen receptor-beta expression in melanocytic lesions. *Exp Dermatol*, 15:971-80.

422. Schnatter,AR, Katz,AM, Nicolich,MJ, Theriault,G. (1993). A retrospective mortality study among Canadian petroleum marketing and distribution workers. *Environ Health Perspect*, 101 Suppl 6:85-99.
423. Schnatter,AR, Theriault,G, Katz,AM, Thompson,FS y cols. (1992). A retrospective mortality study within operating segments of a petroleum company. *Am J Ind Med*, 22:209-29.
424. Schouten,LJ, Meijer,H, Huveneers,JA, Kiemeneij,LA. (1996). Urban-rural differences in cancer incidence in The Netherlands 1989-1991. *Int J Epidemiol*, 25:729-36.
425. Schwartzbaum,JA, Setzer,RW, Kupper,LL. (1994). Exposure to ionizing radiation and risk of cutaneous malignant melanoma. Search for error and bias. *Ann Epidemiol*, 4:487-96.
426. Scott,MC, Suzuki,I, Abdel-Malek,ZA. (2002). Regulation of the human melanocortin 1 receptor expression in epidermal melanocytes by paracrine and endocrine factors and by ultraviolet radiation. *Pigment Cell Res*, 15:433-9.
427. Settmi,L, Comba,P, Carrieri,P, Boffetta,P y cols. (1999). Cancer risk among female agricultural workers: a multi-center case- control study. *Am J Ind Med*, 36:135-41.
428. Shen,H, Liu,Z, Strom,SS, Spitz,MR y cols. (2003). p53 codon 72 Arg homozygotes are associated with an increased risk of cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol*, 121:1510-4.
429. Shore,RE. (2001). Radiation-induced skin cancer in humans. *Med Pediatr Oncol*, 36:549-54.
430. Shors,AR, Solomon,C, McTiernan,A, White,E. (2001). Melanoma risk in relation to height, weight, and exercise (United States). *Cancer Causes Control*, 12:599-606.
431. Siemiatycki,J, Dewar,R, Richardson,L. (1989). Costs and statistical power associated with five methods of collecting occupation exposure information for population-based case-control studies. *Am J Epidemiol*, 130:1236-46.
432. Siemiatycki,J, Gerin,M, Hubert,J. (1981). Exposure-based case control approach to discovering occupational carcinogens: preliminary findings. *Quantification of Occupational Cancer, Banbury Report No*, Cold Spring Harbor Laboratory, pages 471-481, 12 references:471-81.
433. Sinclair,SA, Diffey,BL. (1997). Sun protection provided by ladies stockings. *Br J Dermatol*, 136:239-41.
434. Singh, GK, Miller, BA, Hankey, BF, Edwards, BK. (2003). Area Socioeconomic Variations in U.S. Cancer Incidence, Mortality, Stage, Treatment, and Survival, 1975-1999. [4]:-NIH Publication No. 03-5417. Bethesda, National Cancer Institute. NCI Cancer Surveillance Monograph Series. http://seer.cancer.gov/publications/ses/ses_monograph.pdf
435. Sinks,T, Steele,G, Smith,AB, Watkins,K y cols. (1992). Mortality among workers exposed to polychlorinated biphenyls. *Am J Epidemiol*, 136:389-98.
436. Siskind,V, Whiteman,DC, Aitken,JF, Martin,NG y cols. (2005). An analysis of risk factors for cutaneous melanoma by anatomical site (Australia). *Cancer Causes Control*, 16:193-9.
437. Skender-Kalnenas,TM, English,DR, Heenan,PJ. (1995). Benign melanocytic lesions: risk markers or precursors of cutaneous melanoma? *J Am Acad Dermatol*, 33:1000-7.
438. Slominski,A, Wortsman,J, Plonka,PM, Schallreuter,KU y cols. (2005). Hair follicle pigmentation. *J Invest Dermatol*, 124:13-21.
439. Smith,D, Taylor,R, Coates,M. (1996). Socioeconomic differentials in cancer incidence and mortality in urban New South Wales, 1987-1991. *Aust N Z J Public Health*, 20:129-37.
440. Smith,MA, Fine,JA, Barnhill,RL, Berwick,M. (1998). Hormonal and reproductive influences and risk of melanoma in women. *Int J Epidemiol*, 27:751-7.
441. Sont,WN, Zielinski,JM, Ashmore,JP, Jiang,H y cols. (2001). First analysis of cancer incidence and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada. *Am J Epidemiol*, 153:309-18.
442. Soufir,N, Avril,MF, Chompret,A, Demenais,F y cols. (1998). Prevalence of p16 and CDK4 germline mutations in 48 melanoma-prone families in France. The French Familial Melanoma Study Group. *Hum Mol Genet*, 7:209-16.
443. Stang,A, Stabenow,R, Eisinger,B, Jockel,KH. (2003). Site- and gender-specific time trend analyses of the incidence of skin melanomas in the former German Democratic Republic (GDR) including 19351 cases. *Eur J Cancer*, 39:1610-8.
444. Stefanaki,I, Stratigos,AJ, Dimisianos,G, Nikolaou,V y cols. (2007). p53 codon 72 Pro homozygosity increases the risk of cutaneous melanoma in individuals with dark skin complexion and among noncarriers of melanocortin 1 receptor red hair variants. *Br J Dermatol*, 156:357-62.

Bibliografía

445. Stern,FB, Beaumont,JJ, Halperin,WE, Murthy,LI y cols. (1987). Mortality of chrome leather tannery workers and chemical exposures in tanneries. *Scand J Work Environ Health*, 13:108-17.
446. Stern,RS. (2001). The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol*, 44:755-61.
447. Stierner,U, Rosdahl,I, Augustsson,A, Kagedal,B. (1989). UVB irradiation induces melanocyte increase in both exposed and shielded human skin. *J Invest Dermatol*, 92:561-4.
448. Stryker,WS, Stampfer,MJ, Stein,EA, Kaplan,L y cols. (1990). Diet, plasma levels of beta-carotene and alpha-tocopherol, and risk of malignant melanoma. *Am J Epidemiol*, 131:597-611.
449. Sturm,RA, Duffy,DL, Box,NF, Newton,RA y cols. (2003). Genetic association and cellular function of MC1R variant alleles in human pigmentation. *Ann N Y Acad Sci*, 994:348-58.
450. Sturm,RA, Duffy,DL, Zhao,ZZ, Leite,F y cols. (2008). A single SNP in an evolutionary conserved region within intron 86 of the *HERC2* gene determines human blue-brown eye color. *Am J Hum Genet*, Early on line publication.
451. Sulem,P, Gudbjartsson,DF, Stacey,SN, Helgason,A y cols. (2007). Genetic determinants of hair, eye and skin pigmentation in Europeans. *Nat Genet*, 39:1443-52.
452. Swerdlow,AJ, English,JS, MacKie,RM, O'Doherty,CJ y cols. (1988). Fluorescent lights, ultraviolet lamps, and risk of cutaneous melanoma. *BMJ*, 297:647-50.
453. Szeszenia-Dabrowska,N, Wilczynska,U, Strzelecka,A, Sobala,W. (1999). Mortality in the cotton industry workers: results of a cohort study. *Int J Occup Med Environ Health*, 12:143-58.
454. Szmigielski,S. (1996). Cancer morbidity in subjects occupationally exposed to high frequency (radiofrequency and microwave) electromagnetic radiation. *Sci Total Environ*, 9-17.
455. Tadokoro,T, Yamaguchi,Y, Batzer,J, Coelho,SG y cols. (2005). Mechanisms of skin tanning in different racial/ethnic groups in response to ultraviolet radiation. *J Invest Dermatol*, 124:1326-32.
456. Teschke,K, 2003, Exposure surrogates: job-exposure matrices, self reports and expert evaluations., in MJ Nieuwenhuijsen (ed), Exposure assesment in occupational and environmental epidemiology: Cornwall, Oxford University Press, p. 119-132.
457. Teta,MJ, Schnatter,AR, Ott,MG, Pell,S. (1990). Mortality surveillance in a large chemical company: the Union Carbide Corporation experience, 1974-1983 [see comments]. *Am J Ind Med*, 17:435-47.
458. The Swedish Cancer Registry. (2007). <http://www.socialstyrelsen.se/en/Statistics/statsbysubject/Cancer+Registry.htm> .
<http://www.socialstyrelsen.se/en/Statistics/statsbysubject/Cancer+Registry.htm>
459. Theriault,G, Goldberg,M, Miller,AB, Armstrong,B y cols. (1994). Cancer risks associated with occupational exposure to magnetic fields among electric utility workers in Ontario and Quebec, Canada, and France: 1970-1989. *Am J Epidemiol*, 139:550-72.
460. Thody,AJ, Graham,A. (1998). Does alpha-MSH have a role in regulating skin pigmentation in humans? *Pigment Cell Res*, 11:265-74.
461. Thomas,NE, Edmiston,SN, Alexander,A, Millikan,RC y cols. (2007). Number of nevi and early-life ambient UV exposure are associated with BRAF-mutant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16:991-7.
462. Thompson,JR. (1998). Invited commentary: Re: "Multiple comparisons and related issues in the interpretation of epidemiologic data". *Am J Epidemiol*, 147:801-6.
463. Thune,I, Olsen,A, Albrektsen,G, Tretli,S. (1993). Cutaneous malignant melanoma: association with height, weight and body-surface area. a prospective study in Norway. *Int J Cancer*, 55:555-61.
464. Travier,N, Gridley,G, Blair,A, Dosemeci,M y cols. (2003). Cancer incidence among male Swedish veterinarians and other workers of the veterinary industry: a record-linkage study. *Cancer Causes Control*, 14:587-93.
465. Tronnier,M, Rudolph,P, Koser,T, Raasch,B y cols. (1997). One single erythemagenic UV irradiation is more effective in increasing the proliferative activity of melanocytes in melanocytic naevi compared with fractionally applied high doses. *Br J Dermatol*, 137:534-9.
466. Tronnier,M, Smolle,J, Wolff,HH. (1995). Ultraviolet irradiation induces acute changes in melanocytic nevi. *J Invest Dermatol*, 104:475-8.

467. Tucker,MA, Goldstein,AM. (2003). Melanoma etiology: where are we? *Oncogene*, 22:3042-52.
468. Tynes,T, Klaeboe,L, Haldorsen,T. (2003). Residential and occupational exposure to 50 Hz magnetic fields and malignant melanoma: a population based study. *Occup Environ Med*, 60:343-7.
469. Tynes,T, Reitan,JB, Andersen,A. (1994). Incidence of cancer among workers in Norwegian hydroelectric power companies. *Scand J Work Environ Health*, 20:339-44.
470. Tyrrell,RM, Reeve,VE. (2006). Potential protection of skin by acute UVA irradiation--from cellular to animal models. *Prog Biophys Mol Biol*, 92:86-91.
471. Uddin,AN, Burns,FJ, Rossman,TG, Chen,H y cols. (2007). Dietary chromium and nickel enhance UV-carcinogenesis in skin of hairless mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 221:329-38.
472. Ullrich,SE. (2007). Sunlight and skin cancer: lessons from the immune system. *Mol Carcinog*, 46:629-33.
473. Urso,C, Giannotti,V, Reali,UM, Giannotti,B y cols. (1991). Spatial association of melanocytic naevus and melanoma. *Melanoma Res*, 1:245-9.
474. Vagero,D. (1986). Melanoma and other tumours of the skin among office, other indoor and outdoor workers in Sweden 1961-1979. *Br J Cancer*, 53:507-12.
475. Vagero,D, Ahlbom,A, Olin,R, Sahlsten,S. (1985). Cancer morbidity among workers in the telecommunications industry. *Br J Ind Med*, 42:191-5.
476. Vagero,D, Swerdlow,AJ, Beral,V. (1990). Occupation and malignant melanoma: a study based on cancer registration data in England and Wales and in Sweden. *Br J Ind Med*, 47:317-24.
477. Vainio, H, Bianchini, B, eds. (2001). Sunscreens. [Vol 5]:1-208. Lyon. IARC Handbooks of Cancer Prevention.
478. Van Neste,D, Tobin,DJ. (2004). Hair cycle and hair pigmentation: dynamic interactions and changes associated with aging. *Micron*, 35:193-200.
479. Veierod,MB, Thelle,DS, Laake,P. (1997). Diet and risk of cutaneous malignant melanoma: a prospective study of 50,757 Norwegian men and women. *Int J Cancer*, 71:600-4.
480. Verdier-Sevrain,S, Bonte,F, Gilchrist,B. (2006). Biology of estrogens in skin: implications for skin aging. *Exp Dermatol*, 15:83-94.
481. Verkasalo,PK, Pukkala,E, Kaprio,J, Heikkila,KV y cols. (1996). Magnetic fields of high voltage power lines and risk of cancer in Finnish adults: nationwide cohort study. *BMJ*, 313:1047-51.
482. Vinceti,M, Bassissi,S, Malagoli,C, Pellacani,G y cols. (2005). Environmental exposure to trace elements and risk of cutaneous melanoma. *J Expo Anal Environ Epidemiol*, 15:458-62.
483. Wachsmuth,RC, Gaut,RM, Barrett,JH, Saunders,CL y cols. (2001). Heritability and gene-environment interactions for melanocytic nevus density examined in a U.K. adolescent twin study. *J Invest Dermatol*, 117:348-52.
484. Walker,GJ, Flores,JF, Glendening,JM, Lin,AH y cols. (1998). Virtually 100% of melanoma cell lines harbor alterations at the DNA level within CDKN2A, CDKN2B, or one of their downstream targets. *Genes Chromosomes Cancer*, 22:157-63.
485. Walker,GJ, Hayward,NK. (2002). Pathways to melanoma development: lessons from the mouse. *J Invest Dermatol*, 119:783-92.
486. Walter,SD, King,WD, Marrett,LD. (1999). Association of cutaneous malignant melanoma with intermittent exposure to ultraviolet radiation: results of a case-control study in Ontario, Canada. *Int J Epidemiol*, 28:418-27.
487. Wang,JD, Li,WE, Hu,FC, Hu,KH. (1987). Occupational risk and the development of premalignant skin lesions among paraquat manufacturers. *Br J Ind Med*, 44:196-200.
488. Wang,SQ, Setlow,R, Berwick,M, Polsky,D y cols. (2001). Ultraviolet A and melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol*, 44:837-46.
489. Ward,E, Boffetta,P, Andersen,A, Colin,D y cols. (2001). Update of the follow-up of mortality and cancer incidence among European workers employed in the vinyl chloride industry. *Epidemiology*, 12:710-8.
490. Warnryd, B, Ostlin, P, Thorslund, M. (1989). Living Conditions. Appendix 11. Quality in retrospective questions on previous occupational exposures: an evaluation of occupational histories in the investigation on living conditions (en sueco). Stockholm, Statistics Sweden.

Bibliografía

491. Weinstock,MA. (1996). Controversies in the role of sunlight in the pathogenesis of cutaneous melanoma. *Photochem Photobiol*, 63:406-10.
492. Weinstock,MA, Colditz,GA, Willett,WC, Stampfer,MJ y cols. (1989). Moles and site-specific risk of nonfamilial cutaneous malignant melanoma in women. *J Natl Cancer Inst*, 81:948-52.
493. Weinstock,MA, Colditz,GA, Willett,WC, Stampfer,MJ y cols. (1991). Recall (report) bias and reliability in the retrospective assessment of melanoma risk. *Am J Epidemiol*, 133:240-5.
494. Wennborg,H, Yuen,J, Axelsson,G, Ahlbom,A y cols. (1999). Mortality and cancer incidence in biomedical laboratory personnel in Sweden. *Am J Ind Med*, 35:382-9.
495. Wennborg,H, Yuen,J, Nise,G, Sasco,AJ y cols. (2001). Cancer incidence and work place exposure among Swedish biomedical research personnel. *Int Arch Occup Environ Health*, 74:558-64.
496. Wesseling,C, Antich,D, Hogstedt,C, Rodriguez,A y cols. (1999). Geographical differences of cancer incidence in Costa Rica in relation to environmental and occupational pesticide exposure. *Int J Epidemiol*, 28:365-74.
497. Westerdahl,J, Ingvar,C, Masback,A, Jonsson,N y cols. (2000). Risk of cutaneous malignant melanoma in relation to use of sunbeds: further evidence for UV-A carcinogenicity. *Br J Cancer*, 82:1593-9.
498. Westerdahl,J, Olsson,H, Ingvar,C, Brandt,L y cols. (1992). Southern travelling habits with special reference to tumour site in Swedish melanoma patients. *Anticancer Res*, 12:1539-42.
499. Westerdahl,J, Olsson,H, Masback,A, Ingvar,C y cols. (1996). Risk of malignant melanoma in relation to drug intake, alcohol, smoking and hormonal factors. *Br J Cancer*, 73:1126-31.
500. Whiteman,DC, Brown,RM, Purdie,DM, Hughes,MC. (2005). Melanocytic nevi in very young children: the role of phenotype, sun exposure, and sun protection. *J Am Acad Dermatol*, 52:40-7.
501. Whiteman,DC, Parsons,PG, Green,AC. (1998). p53 expression and risk factors for cutaneous melanoma: a case-control study. *Int J Cancer*, 77:843-8.
502. Whiteman,DC, Parsons,PG, Green,AC. (1999). Determinants of melanocyte density in adult human skin. *Arch Dermatol Res*, 291:511-6.
503. Whiteman,DC, Stickley,M, Watt,P, Hughes,MC y cols. (2006). Anatomic site, sun exposure, and risk of cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*, 24:3172-7.
504. Whiteman,DC, Watt,P, Purdie,DM, Hughes,MC y cols. (2003). Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst*, 95:806-12.
505. Whiteman,DC, Whiteman,CA, Green,AC. (2001). Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control*, 12:69-82.
506. WHO, 1957, WHO/HS/CANC/24. Histology code, Geneva, World Health Organization.
507. Wiecker,TS, Luther,H, Buettner,P, Bauer,J y cols. (2003). Moderate sun exposure and nevus counts in parents are associated with development of melanocytic nevi in childhood: a risk factor study in 1,812 kindergarten children. *Cancer*, 97:628-38.
508. Wiklund,K, Dich,J. (1994). Cancer risks among female farmers in Sweden. *Cancer Causes Control*, 5:449-57.
509. Wiklund,K, Dich,J. (1995). Cancer risks among male farmers in Sweden. *Eur J Cancer Prev*, 4:81-90.
510. Wiklund,K, Dich,J, Holm,LE, Eklund,G. (1988). Risk of tumours of the nervous system among mercury and other seed disinfectant applicators in Swedish agriculture. *Acta Oncol*, 27:865.
511. Wiklund,K, Dich,J, Holm,LE, Eklund,G. (1989). Risk of cancer in pesticide applicators in Swedish agriculture. *Br J Ind Med*, 46:809-14.
512. Wiklund,K, Eklund,G. (1986). Reliability of record linkage in the Swedish cancer-environment register. *Acta Radiol Oncol*, 25:11-4.
513. Wilkinson,P, Thakrar,B, Shaddick,G, Stevenson,S y cols. (1997). Cancer incidence and mortality around the Pan Britannica Industries pesticide factory, Waltham Abbey. *Occup Environ Med*, 54:101-7.
514. Williams,RR. (1976). Breast and thyroid cancer and malignant melanoma promoted by alcohol-induced pituitary secretion of prolactin, T.S.H. and M.S.H. *Lancet*, 1:996-9.

-
515. Wingren,G, Axelson,O. (1987). Mortality in the Swedish glassworks industry. *Scand J Work Environ Health*, 13:412-6.
516. Wingren,G, Axelson,O. (1993). Epidemiologic studies of occupational cancer as related to complex mixtures of trace elements in the art glass industry. *Scand J Work Environ Health*, 19:95-100.
517. Wong,O, Raabe,GK. (2000). A critical review of cancer epidemiology in the petroleum industry, with a meta-analysis of a combined database of more than 350,000 workers. *Regul Toxicol Pharmacol*, 32:78-98.
518. Wright,WE, Peters,JM, Mack,TM. (1983). Organic chemicals and malignant melanoma. *Am J Ind Med*, 4:577-81.
519. Wulf,HC, Sandby-Møller,J, Kobayashi,N, Gniadecki,R. (2004). Skin aging and natural photoprotection. *Micron*, 35:185-91.
520. Yamaguchi,Y, Itami,S, Watabe,H, Yasumoto,K y cols. (2004). Mesenchymal-epithelial interactions in the skin: increased expression of dickkopf1 by palmoplantar fibroblasts inhibits melanocyte growth and differentiation. *J Cell Biol*, 165:275-85.
521. Zanetti,R, Franceschi,S, Rosso,S, Bidoli,E y cols. (1990). Cutaneous malignant melanoma in females: the role of hormonal and reproductive factors. *Int J Epidemiol*, 19:522-6.
522. Zhang,H, Rosdahl,I. (2003). Ultraviolet A and B differently induce intracellular protein expression in human skin melanocytes--a speculation of separate pathways in initiation of melanoma. *Carcinogenesis*, 24:1929-34.
523. Zhao,Y, Krishnadasan,A, Kennedy,N, Morgenstern,H y cols. (2005). Estimated effects of solvents and mineral oils on cancer incidence and mortality in a cohort of aerospace workers. *Am J Ind Med*, 48:249-58.
524. Zhu,G, Duffy,DL, Eldridge,A, Grace,M y cols. (1999). A major quantitative-trait locus for mole density is linked to the familial melanoma gene CDKN2A: a maximum-likelihood combined linkage and association analysis in twins and their sibs. *Am J Hum Genet*, 65:483-92.
525. Zhu,G, Evans,DM, Duffy,DL, Montgomery,GW y cols. (2004). A genome scan for eye color in 502 twin families: most variation is due to a QTL on chromosome 15q. *Twin Res*, 7:197-210.
526. Zouboulis,CC, Chen,WC, Thornton,MJ, Qin,K y cols. (2007). Sexual hormones in human skin. *Horm Metab Res*, 39:85-95.
527. Zuo,L, Weger,J, Yang,Q, Goldstein,AM y cols. (1996). Germline mutations in the p16INK4a binding domain of CDK4 in familial melanoma. *Nat Genet*, 12:97-9.

8 ANEXOS

8.1 Anexo I: Melanoma y ocupación. Resumen de los principales estudios publicados

La siguiente tabla presenta una relación de estudios en los que se ha abordado la relación entre melanoma y ocupación o industria. No es una revisión sistemática al uso. La selección de trabajos procede de una búsqueda original llevada a cabo en las bases de datos de Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) con los descriptores “Occupation” y “Melanoma”, de la que se seleccionaron los artículos con datos originales o metaanálisis, posteriormente muy complementada con búsquedas de las referencias incluidas en los mismos o de artículos localizados por diversas fuentes.

Los trabajos que incluye pueden encuadrarse en dos grupos: a) trabajos generales que han estudiado la asociación entre un amplio listado de ocupaciones y melanoma, bien de forma aislada, bien en el contexto de un estudio global de todos los tipos de cáncer y b) estudios centrados en ocupaciones concretas en las que se ha medido la posible asociación con este tumor cutáneo. La tabla presenta los datos ordenados por tipo de diseño de estudio y por país, intentando agrupar los trabajos procedentes de zonas geográficas más cercanas. No se incluyen aquellos estudios cuyo único interés en la ocupación era el estudio de la exposición solar ocupacional. En un pequeño número de artículos no ha sido posible localizar el trabajo original y sólo se refleja la información disponible en el abstract del mismo.

País	Referencia del artículo	Diseño del estudio	Población	Sexo	Medida exposición	Estimador	Resultados relevantes	
Estudios de ocupación generales (incluyen ocupaciones variadas)								
EEUU	Hall NE, Rosenman KD. Cancer by industry: analysis of a population-based cancer registry with an emphasis on blue-collar workers. <i>Am J Ind Med</i> 1991; 19(2):145-159.	Cohorte	3.846 casos registrados de melanoma con edades 20-79 años con datos de ocupación e industria. Comparan con esperados según tasas por edad, sexo y raza en Nueva Jersey entre 1979-1984	Hombres	Ocupación e industria	Razones de incidencia proporcional. Estratificadas por sexo y raza.	Sólo encuentra exceso en el subgrupo de trabajadores varones no manuales en la industria del caucho y plástico, tanto al compararlo con los varones blancos en general como al contrastarlos con los trabajadores no manuales de la misma industria	
Países Nórdicos	Andersen A, Barlow L, Engeland A, Kjaerheim K, Lynge E, and Pukkala E. Work-related cancer in the Nordic countries. <i>Scand J Work Environ Health</i> 25(Suppl 2), 1-116. 1999.	Cohorte	Población general de Suecia, Noruega, Finlandia y Dinamarca, y análisis combinado de los cuatro países.	Ambos sexos	Ocupación	SIR. Proporciona estimadores por país y sexo	Da estimadores para todas las profesiones. Muestra exceso en el análisis combinado al menos en uno de los dos sexos en titulados superiores, personal sanitario (médicos, dentistas, enfermeras, ...), profesores, juristas y archivistas, artistas plásticos, periodistas, administradores y gerentes, oficinistas y cajeros de bancos, vendedores, transportistas, empleados de correos y telecomunicaciones, impresores, trabajadores de procesado químico, guardas de seguridad y policía y militares.	
194	Suecia	Pollán M and Gustavsson P. <i>Cancer and occupation in Sweden 1971-1989</i> . EpC Rapport 1. Stockholm: Swedish National Board of Health and Welfare. 1999;	Cohorte	Población trabajadora sueca. 1971-1990	Ambos sexos	Ocupación	SIR. Ajustado por edad y periodo	Estudio inicial con la cohorte analizada en este trabajo
Suecia	Vagero D. Melanoma and other tumours of the skin among office, other indoor and outdoor workers in Sweden 1961-1979. <i>Br J Cancer</i> 1986; 53(4):507-512.	Cohorte	Mayores de 20 años trabajadores del censo sueco de 1960. Referencia todos los trabajadores	Ambos sexos	3 grupos: interior oficina, interior no oficina y exterior	SIR. Ajustado por edad y condado	Exceso de riesgo en zonas cubiertas del cuerpo en oficinistas de ambos sexos	
Suecia	Vagero D, Persson G. Risks, survival and trends of malignant melanoma among white and blue collar workers in Sweden. <i>Soc Sci Med</i> 1984; 19(4):475-478.	Cohorte	Sujetos registrados en el censo sueco de 1960, seguidos entre 1961-1973	Ambos sexos	Ocupación	SMR. Ajustado por edad, sexo y periodo	Riesgos mucho más altos en trabajadores no manuales	
Suecia	Linnet MS, Malker HS, Chow WH, McLaughlin JK, Weiner JA, Stone BJ et al. Occupational risks for cutaneous melanoma among men in Sweden. <i>J Occup Environ Med</i> 1995; 37(9):1127-1135.	Cohorte	Varones ocupados inscritos en censo de 1960 incluidos en el Registro Sueco. La referencia es el resto de los trabajadores de la cohorte. 1961-1979	Hombres	Ocupación	SIR. Ajustado por cohorte y lugar de nacimiento	Estudio realizado con una cohorte relacionada con la analizada en este trabajo. Los casos de 1971-1979 están en ambas cohortes. No ajusta por nivel socioeconómico. Riesgos altos en destilerías, fabricas de zapatos, imprentas de prensa y periodistas, bancos y aseguradoras, inmobiliarias, administración, sectores sanitario-dentistas, médicos, farmacéuticos, veterinarios), y educativo, científicos, abogados y contables, porteros, mantenedores de edificios, profesores de natación y militares.	

País	Referencia del artículo	Diseño del estudio	Población	Sexo	Medida exposición	Estimador	Resultados relevantes
Dinamarca	Lynge E, Thygesen L. Use of surveillance systems for occupational cancer: data from the Danish National system. <i>Int J Epidemiol</i> 1988; 17(3):493-500.	Cohorte	Cohorte formada por toda la población danesa según figuar en el censo de 1970, seguida entre 1970-80	Pool	Ocupación	RR	No hay exceso de riesgo en la industria de la imprenta, con un RR de 0.95.
Nueva Zelanda	Cooke KR, Skegg DC, Fraser J. Socio-economic status, indoor and outdoor work, and malignant melanoma. <i>Int J Cancer</i> 1984; 34(1):57-62.	Cohorte	Varones no maoríes con melanoma que figuraban en el registro de cancer de Nueva Zelanda con edades entre 25 y 64 años y ocupación registrada. 1972-76. La referencia es la población general neozelandesa	Hombres	Ocupación; reclasifican según exposición solar	SIR; SMR	Incidencia y mortalidad significativamente más elevadas en profesionales (SIR 170; SMR 120) administradores y gerentes (SIR 160; SMR 150), y menor riesgo de lo esperado en el sector de producción y transporte (SIR 70; SMR 90). Poco efecto de trabajar al aire libre. Diferencias se atribuyen a nivel socioeconómico. Como ocupaciones concretas muestra excesos de riesgo en arquitectos (SIR 190), pilotos aereos y marinos (SIR 290), médicos, dentistas y veterinarios (SIR 300), Contables (SIR 230), juristas (SIR 250), religiosos (SIR 180), y gerentes(SIR 160). No tenía riesgo elevado en profesores.
UK; EEUU	Lee JA, Strickland D. Malignant melanoma: social status and outdoor work. <i>Br J Cancer</i> 1980; 41(5):757-763.	Cohorte/ Estudio de registro proporcional	Casos de melanoma en Inglaterra y Gales, y referencia todos los casos de cáncer de esta región 1968-1970; Defunciones por melanoma y población general como referencia en Inglaterra y Gales 1951-1971; Defunciones por melanoma y población general de Washington, EEUU 1976	Ambos sexos	Ocupación; también reclasifica por clase social y exposición solar	Razones proporcionales de registro (PPR) para incidencia y SMR. Ajustado por edad.	Aporta básicamente datos por nivel socioeconómico, pero muestra que en Inglaterra y Gales los riegos más elevados se encuentran en administrativos, ventas y, en los últimos años, en profesionales, directores y gerentes.
EEUU	Pion IA, Rigel DS, Garfinkel L, Silverman MK, Kopf AW. Occupation and the risk of malignant melanoma. <i>Cancer</i> 1995; 75(2 Suppl):637-644.	Casos-control anidado dentro de una cohorte	Cohorte de 1.2 millones de personas reclutadas en 1982 en 50 estados de EEUU para participar en el II estudio de prevencion de cancer de la American Cancer Society, seguidos 6 años. Casos: 2781 personas blancas con melanoma incidente; Controles: 8271 personas blancas apareadas por sexo, edad y zona geográfica	Ambos sexos	Encuesta. Ocupación y exposición laboral a ciertos agentes	OR. Apareado por sexo, edad y zona geográfica.	Riesgos altos en clases más altas, más marcado en varones. Excesos de riesgo significativos en hombres en dentistas, ejecutivos, ingenieros, profesores. En mujeres alto riesgo en ejecutivas y en inmobiliarias.

País	Referencia del artículo	Diseño del estudio	Población	Sexo	Medida exposición	Estimador	Resultados relevantes
Canada	Gallagher RP, Elwood JM, Threlfall WJ, Spinelli JJ, Fincham S, Hill GB. Socioeconomic status, sunlight exposure, and risk of malignant melanoma: the Western Canada melanoma Study. J Natl Cancer Inst 1987; 79(4):647-652.	Casos-control		Hombres	Ocupación	OR	Asociación con nivel socioeconómico alto, estimado a partir de ocupación habitual. Se atribuye a factores constitucionales y a exposición vacacional al sol. Además riesgo elevado en aparejadores y encuestadores, y riesgos significativamente menores en trabajadores de la construcción, empleados en sectores financieros, de seguros o inmobiliarias incluso tras controlar por exposición solar y fenotipo del sujeto.
Canada	Fritschi L, Siemiatycki J. Melanoma and occupation: results of a case-control study. Occup Environ Med 1996; 53(3):168-173.	Casos-control	103 Varones entre 35 y 70 años, residentes en Montreal, Canadá, con melanoma incidente. 533 Controles poblacionales y 533 con otros cánceres. 1979-1985	Hombres	Ocupación, industria y JEM (294 agentes concretos) Entrevista personal.	OR. Ajustados por edad, etnia y educación	Excesos de riesgo en oficinistas de almacén, vendedores, mineros y trabajadores de procesado químico. En las tres primeras, RR aumenta con años de empleo. Riesgos altos en industria de la confección, en industria eléctrica y de electrónica, y en las de productos minerales no metálicos. También excesos de riesgo en expuestos a ciertos polvos y a tricloroetileno
Canada	Spinelli JJ, Gallagher RP, Band PR, . Occupational associations among British Columbia male cancer patients. Can J Public Health 1990; 81(4):254-258.	Casos-control	96 Casos de melanoma registrados en varones en British Columbia, Canada entre 1950-75. Los controles son todos los demás pacientes de cáncer (6300)	Hombres	Ocupación	OR. Ajustado por edad y periodo	Excesos de riesgo en ventas (OR 2.2 IC95% 1.2-3.7), en trabajadores de ciencias sociales (OR 8.0 IC95% 2.6-24.2) y trabajadores de oficinas (OR 2.2 IC95% 1.1-4.4). Todas ocupaciones de interior. Hay riesgo reducido en empleados de la construcción (OR 0.4 IC95% 0.2-1.1)
EEUU	Swanson GM and Burns PB. Cancer incidence among women in the workplace: a study of the association between occupation and industry and 11 cancer sites. J Occup Environ Med 1995; 37(3), 282-7.	Casos-control	218 mujeres con melanoma, con edades entre 40 y 84 años, y 1972 controles residentes en el área de Detroit reclutados mediante llamadas telefónicas aleatorias, EEUU	Mujeres	Hª laboral recogida en entrevista	OR. Apareado por edad y raza	No encontraron ningún riesgo significativo asociado a ocupaciones
UK	Bell CM, Jenkinson CM, Murrells TJ, Skeet RG, Everall JD. Aetiological factors in cutaneous malignant melanomas seen at a UK skin clinic. J Epidemiol Community Health 1987; 41(4):306-311.	Casos-control	Casos y controles de una clínica del Reino Unido	Ambos sexos	Ocupación Encuesta	OR	No había diferencia de riesgo según exposición ocupacional al sol. Había un incremento significativo de riesgo en varones expuestos a aceites minerales

País	Referencia del artículo	Diseño del estudio	Población	Sexo	Medida exposición	Estimador	Resultados relevantes
UK	Magnani C, Coggon D, Osmond C, Acheson ED. Occupation and five cancers: a case-control study using death certificates. Br J Ind Med 1987; 44(11):769-776.	Casos-control	99 varones de entre 18-54 años fallecidos por melanoma en tres condados de Inglaterra con grandes centros de industrias químicas. 361 controles apareados por sexo, edad, condado de residencia o municipio y similar edad de defunción.	Hombres	Ocupación e industria. JEM	RR. Analisis apareado.	RR elevados en trabajadores de hornos, forjas y laminadores de metales, en trabajadores textiles, en empleados en transporte portuario y de aguas interiores. Exceso de riesgos en trabajadores expuestos a carbón y derivados del petróleo, debido a un cluster de fallecimientos en trabajadores de refinerías. También riesgos elevados en expuestos a plomo y mercurio.
Holanda	Nelemans PJ, Scholte R, Groenendal H, Kiemeneij LA, Rampen FH, Ruiters DJ et al. Melanoma and occupation: results of a case-control study in The Netherlands. Br J Ind Med 1993; 50(7):642-646.	Casos-control	140 casos de melanoma de Holanda, y 181 controles holandeses con otros tipos de cáncer del registro de cancer IKO, Holanda.No indica periodo temporal	Pool	Industria (entrevista)	OR. Ajustado por edad, sexo, educación, color de pelo y otras características fenotípicas y exposición solar ocupacional y de ocio.	Exceso de riesgo significativo en la industria del metal (OR 2.48 CI95% 1.09-5.46), y OR superiores a 1.5 aunque no significativos en trabajadores de la industria electrónica y en el sector del transporte y telecomunicaciones. No tenían excesos de riesgo en químicos, en industria textil ni en sanitarios.
España	Espinosa AJ, Sanchez Hernandez JJ, Bravo FP, Gonzalez-Baron M, Zamora AP, Espinosa AE et al. Cutaneous malignant melanoma and sun exposure in Spain. Melanoma Res 1999; 9(2):199-205.	Casos-control			Ocupación		Los trabajadores de la construcción, que no mostraban exceso de riesgo en el análisis general (OR = 1.6; 95% CI = 0.5-5.6) presentaban riesgos elevados y estadísticamente significativos tras ajustar por edad, tipo de piel y tendencia a tener pecas (OR = 4.3; IC95% = 1.8 9.9) o por número de lunares (OR = 2.8; IC95% CI = 1.4-5.8). Los agricultores presentaban riesgos menores de lo esperado incluso tras este ajuste (OR = 0.5; IC95% CI = 0.3- 0.8).
Canada	Gallagher RP, Elwood JM, Threlfall WJ, Band PR, Spinelli JJ. Occupation and risk of cutaneous melanoma. Am J Ind Med 1986; 9(3):289-294.	Estudio de mortalidad proporcional	Muertos por melanoma residentes en British Columbia, Canadá; la referencia son todos los fallecidos en esta zona.1950-1978	Ambos sexos	Ocupación e industria	Razón de Mortalidad proporcional (PMR). Ajustada por edad.	En hombres encuentran riesgos elevados en empresarios y gerentes, contables, ingenieros químicos y químicos, arquitectos, profesores, militares, jardineros y empleados de invernaderos, y significativamente reducidos en madereros y trabajadores de la construcción. En mujeres había excesos de riesgo en profesoras y químicas.
EEUU	Loomis D, Schulz M. Mortality from six work-related cancers among African Americans and Latinos. Am J Ind Med 2000; 38(5):565-575.	Estudio de mortalidad proporcional	Fallecidos mayores de 20 años de 21 estados de EEUU en los que consta información de ocupación y etnia. 1985-1992	Ambos sexos	Ocupación	PMR . Ajustado por edad y periodo. Standardized Rate Ratios.	En hombres afroamericanos, exceso de riesgo en servicios de reparación y en oficinistas/administrativos. En hombres latinoamericanos, en empresas de fabricación de alimentos y tabaco. En mujeres afroamericanas, alto riesgo en agricultura y en empleadas en transporte y comunicación.

País	Referencia del artículo	Diseño del estudio	Población	Sexo	Medida exposición	Estimador	Resultados relevantes
EEUU	Goodman KJ, Bible ML, London S, Mack TM. Proportional melanoma incidence and occupation among white males in Los Angeles County (California, United States). <i>Cancer Causes Control</i> 1995; 6(5):451-459.	Estudio de registro proporcional	3527 Casos de melanoma recogidos en el Registro de Cancer de Los Angeles (EEUU) en población de varones blancos entre 25 y 65 años 1972-1990. La referencia son los 53129 casos de cáncer de otro tipo.	Hombres	Ocupación JEM (exposición ocupacional al sol)	POR (OR proporcionales). Ajustados por edad, nivel de estudios y lugar de nacimiento	Clara gradación de riesgo con nivel formativo requerido para la ocupación declarada, que hace desaparecer la asociación con exposición solar ocupacional. Excesos de riesgo significativos en embalsamadores, dentistas, profesores, secretarios, azafatos, abogados y jueces, banqueros, científicos, médicos, contables, ingenieros, programadores informáticos, religiosos, bomberos, ingenieros, rotuladores de carteles y encuestadores. También riesgos elevados casi significativos en pilotos y litógrafos.
Suecia; UK	Vagero D, Swerdlow AJ, and Beral V. Occupation and malignant melanoma: a study based on cancer registration data in England and Wales and in Sweden. <i>Br J Ind Med</i> 1990; 47(5), 317-24.	Estudio de registro proporcional	3991 casos de melanoma británicos (1971-78) y 5003 casos suecos (1961-1979). Referencia los demás casos de cáncer. En Suecia la referencia es población general	Ambos sexos	Ocupación	Inglatera: PPR (razón de registro proporcional) ajustada por edad. Suecia: SRR (razón estandarizada de registro), ajustada por edad y condado de residencia	En varones: Inglaterra :Excesos de riesgo en oficinistas, sector de ventas, profesionales, administradores y gerentes y militares.
Suiza	Bouchardy C, Schuler G, Minder C, Hotz P, Bousquet A, Levi F et al. Cancer risk by occupation and socioeconomic group among men--a study by the Association of Swiss Cancer Registries. <i>Scand J Work Environ Health</i> 2002; 28(Suppl 1):1-88.	Estudio de registro proporcional	Todos los casos de cáncer en varones mayores de 25 años procedentes de un subconjunto de registros que abarca el 40% de la población del país. Referencia, los demás casos de cáncer	Hombres	Ocupación	SIR. Ajustado por edad, periodo, civil status, registro, ruralidad, nacionalidad, socioeconóm.	Da estimaciones de riesgos por ocupación para cada localización, ajustados y sin ajustar por nivel socioeconómico. Hay riesgos significativamente altos en los agricultores y horticultores, debidos a excesos en cabeza y cuello; en trabajadores textiles sólo en piernas; en litógrafos globalmente, también situados básicamente en piernas; en químicos e ingenieros químicos en cabeza y cuello; en arquitectos en tronco.
EEUU	Williams RR, Stegens NL, Goldsmith JR. Associations of cancer site and type with occupation and industry from the Third National Cancer Survey Interview. <i>J Natl Cancer Inst</i> 1977; 59(4):1147-1185.	Estudio transversal	7.518 casos de cáncer elegidos aleatoriamente entre los casos incidentes que respondieron a una encuesta sobre hábitos de vida y ocupación. Usa los casos no melanoma como comparación	Ambos sexos	Ocupación	no figura	Aporta pocos datos. Sólo refiere exceso de riesgo de melanoma en profesores

Ocupación	País	Referencia del artículo	Diseño del estudio	Población	Sexo	Medida exposición	Estimador	Resultados relevantes
Agricultores								
	Varios	Acquavella J, Olsen G, Cole P, Ireland B, Kaneene J, Schuman S, and Holden L. Cancer among farmers: a meta-analysis. <i>Ann Epidemiol</i> 1998; 8(1), 64-74.	Metaanálisis	37 estudios con diseños diferentes de Europa, Norteamérica y Nueva Zelanda	Hombres	Ocupación	RR	No se encontró excesos de riesgo significativos en ningún subanálisis
	Varios	Davis DL, Blair A, Hoel DG. Agricultural exposures and cancer trends in developed countries. <i>Environ Health Perspect</i> 1993; 100:39-44.	Análisis combinado de 11 estudios	Poblaciones diversas de 8 países industrializados		Ocupación	Riesgos relativos combinados	Exceso de riesgo significativo en agricultores. Los estudios fuentes daban estimadores de riesgo entre 0.5 y 6.3
	Costa Rica	Wesseling C, et a. Cancer in banana plantation workers in Costa Rica. <i>Int J Epidemiol</i> 1996; 25(6):1125-1131.	Cohorte	Trabajadores en compañías bananeras de Costa Rica. 1981-92	Ambos sexos			Riesgos elevados de melanoma en hombres en zonas de uso de pesticidas arsenicados
	EEUU	Lee WJ, Hoppin JA, Blair A, Lubin JH, Dosemeci M, Sandler DP, and Alavanja MC. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to alachlor in the Agricultural Health Study. <i>Am J Epidemiol</i> 2004; 159(4), 373-80.	Cohorte	Agricultores autorizados a usar pesticidas en Iowa y Carolina del Norte, EEUU. Compara con agricultores no 1993-2000		Cuestionario	RR	No parece existir exceso de melanoma en agricultores expuestos a alachlor
	Suecia	Wiklund K and Dich J. Cancer risks among female farmers in Sweden. <i>Cancer Causes Control</i> 1994; 5(5), 449-57.	Cohorte	Agricultoras suecas del censo de 1970. 1971-1987. Comparan con registro nacional.	Mujeres	Ocupación. Zona geográfica. Cohorte de nacimiento	SIR	Globalmente no hay asociación con CM. Exceso de riesgo en las mujeres de las cohortes de nacimiento más antiguas, y al principio del seguimiento
	Suecia	Wiklund K and Dich J. Cancer risks among male farmers in Sweden. <i>Eur J Cancer Prev</i> 1995; 4(1), 81-90.	Cohorte	Agricultores varones suecos del censo de 1970. 1971-1987. Comparan con registro nacional.	Hombres	Ocupación. Zona geográfica. Cohorte de nacimiento	SIR	En general existe un defecto de riesgo en todos los análisis
	Canada	Fincham SM, Hanson J, Berkel J. Patterns and risks of cancer in farmers in Alberta. <i>Cancer</i> 1992; 69(5):1276-1285.	Casos-control	Casos de melanoma en agricultores vs melanoma en no agricultores que figuran en la base de datos de casos de cáncer de Alberta, Canada, desde 1963, en la que se recoge ocupación de los enfermos		Ocupación	OR	Los agricultores tenían un riesgo significativamente menor que los no agricultores de tener melanoma (OR = 0.57, 95% CI = 0.36 to 0.91)

Ocupación	País	Referencia del artículo	Diseño del estudio	Población	Sexo	Medida exposición	Estimador	Resultados relevantes
	Canada; UK	Green A, McCredie M, MacKie R, Giles G, Young P, Morton C, Jackman L, and Thursfield V. A case-control study of melanomas of the soles and palms (Australia and Scotland). <i>Cancer Causes Control</i> 1999; 10(1), 21-5.	Casos-control	301 Casos de melanomas acrales en mayores de 18 años de registros de cáncer canadienses y escoceses. 568 Controles poblacionales apareados por sexo, edad y residencia 1987-1993		Cuestionario	OR	Exceso de riesgo en melanoma de plantas y palmas en personas que han pasado más del 70% de su vida al aire libre, y en los expuestos a químicos agrícolas
	EEUU	Brownson RC, Reif JS, Chang JC, and Davis JR. Cancer risks among Missouri farmers. <i>Cancer</i> 1989; 64(11), 2381-6.	Casos-control	Sujetos registrados como agricultores en el Registro de Cáncer de Missouri. Controles son los demás sujetos del registro con otras ocupaciones 1984-1988		Ocupacion	OR	Encuentran un exceso de riesgo no significativo
	Italia	Settimi L, Comba P, Bosia S, Ciapini C, Desideri E, Fedi A et al. Cancer risk among male farmers: a multi-site case-control study. <i>Int J Occup Med Environ Health</i> 2001; 14(4):339-347.	Casos-control	25 casos varones entre 25-75 años residentes en cinco regiones de Italia. Controles son 923 casos de cáncer de otras localizaciones	Hombres	Ocupacion . Duración trabajo como agricultor. Uso de pesticidas	OR. Ajustado por edad e H ^a familiar de melanoma	No encontraron asociación con empleo como agricultor, duración del mismo, aplicación de pesticidas o tipo de cultivo.
	Italia	Settimi L, Comba P, Carrieri P, Boffetta P, Magnani C, Terracini B et al. Cancer risk among female agricultural workers: a multi-center case- control study. <i>Am J Ind Med</i> 1999; 36(1):135-141.	Casos-control	30 casos en mujeres diagnosticados en hospital ente 1990-92 de 5 áreas rurales italianas. Los controles son 1915 mujeres con otros tumores	Mujeres	Ocupación.	OR. Enuncia posibles variables de ajuste pero no indica cual se usó realmente.	Trabajo agrícola En general : OR 2,7 (1,2-6.0) Trabajo 10-19 a: OR 6.6 (2.2-19.0) Trabajo >20 a: OR 2.1 (0.8-5.8). Riesgo alto en cultivo de viñedos: OR 2.5 (0,4-14,8), en los que se usan con mayor frecuencia fungicidas e insecticidas
	EEUU	Cerhan JR, Cantor KP, Williamson K, Lynch CF, Torner JC, Burmeister LF. Cancer mortality among Iowa farmers: recent results, time trends, and lifestyle factors (United States). <i>Cancer Causes Control</i> 1998; 9(3):311-319.	Estudio de mortalidad proporcional	Proporción de muertes por melanoma en granjeros >20 años en Iowa, comparados con prop. en las demás muertes. 1971-86 y 1987-93	Hombres	Ocupación	PMR. Ajustado por edad.	Exceso de riesgo sólo en agricultores más jóvenes (20-64), en el periodo inicial del estudio
	Costa Rica	Wesseling C, Antich D, Hogstedt C, Rodriguez A, Ahlbom A. Geographical differences of cancer incidence in Costa Rica in relation to environmental and occupational pesticide exposure. <i>Int J Epidemiol</i> 1999; 28:365-374.	Estudio ecológico	Todos los casos de melanoma registrados en Costa Rica entre 1981 y 1993 con domicilio.	Ambos sexos	Categorización de regiones por tipo de cultivos y pesticidas usados en los mismos	SIR	Había exceso de melanoma en varias zonas cafeteras en las que había habido uso intensivo de paraquat y arsenato de plomo en ambos sexos

Ocupación	País	Referencia del artículo	Diseño del estudio	Población	Sexo	Medida exposición	Estimador	Resultados relevantes
Bomberos								
	EEUU	Sama SR, Martin TR, Davis LK, Kriebel D. Cancer incidence among Massachusetts firefighters, 1982-1986. Am J Ind Med 1990; 18(1):47-54.	Casos-control	315 Sujetos blancos del registro de cáncer de Massachusetts (EEUU) que decían ser bomberos. Dos grupos comparación: policías y todos los varones del estado.	Hombres	Ocupación	OR de morbilidad estandarizada. (SMOR).	Riesgo elevado de tener melanoma si se compara con el total de los varones, pero no significativo al comparar con policías, excepto en los mayores de 55 años
	EEUU	Ma F, Lee DJ, Fleming LE, Dosemeci M. Race-specific cancer mortality in US firefighters: 1984-1993. J Occup Environ Med 1998; 40(12):1134-1138.	Estudio de mortalidad proporcional	Mortalidad por cáncer en los 6.607 bomberos fallecidos en 24 estados de EEUU 1984-1994. Compara con el total de muertes	Hombres	Ocupación	OR.Estratificado por raza, y ajustados por edad y periodo	En bomberos blancos riesgo elevado de morir por melanoma (MOR = 1.4; 95% CI = 1.0-1.9).
Construcción								
	EEUU	Robinson C, Stern F, Halperin W, Venable H, Petersen M, Frazier T et al. Assessment of mortality in the construction industry in the United States, 1984-1986. Am J Ind Med 1995; 28(1):49-70.	Estudio de mortalidad proporcional	61.681 varones blancos fallecidos entre 1984-86 con ocupaciones del sector de la construcción. Referencia: mortalidad de población general	Hombres	Sector laboral	PMR	Exceso de riesgo en albañiles
Control de plagas								
	Alemania	Barthel E. [Increased mortality from esophageal cancer, stomach cancer and skin melanoma in pesticide-exposed pest control operators in the DDR]. Arch Geschwulstforsch 1985; 55(6):481-488.	Cohorte	1.214 varones de control de plagas de la República Democrática. Usa como referencia toda la población masculina del país. 1945-1980	Hombres	Registro de aplicadores de pesticidas	SMR. Ajustado por edad, sexo y periodo	Exceso de incidencia en expuestos a pesticidas
Descargador portuario								
	Italia	Puntoni R, Ceppi M, Gennaro V, Ugolini D, Puntoni M, La Manna G et al. Occupational exposure to carbon black and risk of cancer. Cancer Causes Control 2004; 15(5):511-516.	Cohorte	2101 descargadores portuarios empleados entre 1933-1980 en los muelles de Génova, Italia. Seguimiento 1986-96. La referencia es población masculina de Génova.	Hombres	Exposición a polvo de carbón negro.	SIR	Aumento de incidencia de melanoma (SIR = 288, 95%CI = 125-2168). No había asociación dosis-respuesta positiva con la exposición acumulada a carbón negro, aunque el exceso de riesgo era más marcado en los sujetos que empezaron a trabajar antes de 1958 (SIR 355 IC95%:130-772)

Ocupación	País	Referencia del artículo	Diseño del estudio	Población	Sexo	Medida exposición	Estimador	Resultados relevantes
Electricistas								
	Brasil	Mattos IE, Sauaia N, Menezes PR. [A cancer mortality pattern in Brazilian electrical workers]. Cad Saude Publica 2002; 18(1):221-233.	Cohorte	10.017 empleados varones en plantas de producción y distribución de energía eléctrica en Brasil . 1978-1994.Referencia tasas de población masculina mayor de 20 años de Rio de Janeiro.	Hombres	Industria	SMR. Ajustado por sexo y edad.	Riesgo alto pero no significativo de melanoma (SMR 1.82; IC95% 0.46-7.28)
	EEUU	Loomis D, Browning SR, Schenck AP, Gregory E, Savitz DA. Cancer mortality among electric utility workers exposed to polychlorinated biphenyls. Occup Environ Med 1997; 54(10):720-728.	Cohorte	138.905 varones empleados a tiempo completo durante al menos 6 meses de forma continua en cinco compañías eléctricas en EEUU entre 1950-1986. La referencia es la población general de EEUU	Hombres	Ocupación y JEM (PCBs, solventes, preservadores de madera, sol)	SMR. Ajustados por edad, periodo y raza. RR. Ajustados por edad, periodo, raza, clase social, y situación laboral, preservadores de madera y exposición solar.	Exceso de riesgo en expuestos a PCBs que aumenta con la exposición acumulada, especialmente marcada al considerar 10-20 años de latencia. Riesgos más altos en los mecánicos
	EEUU	Sinks T, Steele G, Smith AB, Watkins K, Shults RA. Mortality among workers exposed to polychlorinated biphenyls. Am J Epidemiol 1992; 136(4):389-398.	Cohorte	3588 (2742 varones y 846 mujeres) trabajadores blancos de una empresa de fabricación de acumuladores eléctricos con exposición conocida a PCBs -Aroclor124- entre 1957-1970 y Aroclor 1016 desde 1971-1977). La referencia es la población de EEUU para blancos	Pool	Empleo en la industria	SMR. Ajustados por sexo, edad y periodo	Se encontró un claro exceso de riesgo de morir por melanoma, con 8 casos vs 2 esperados (SMR 410 IC95% 180-800), que aumentaba con los años de empleo y con el tiempo desde el inicio del trabajo en esta empresa, aunque no con sus estimaciones de dosis a partir de las zonas de trabajo.

Ocupación	País	Referencia del artículo	Diseño del estudio	Población	Sexo	Medida exposición	Estimador	Resultados relevantes
	Dinamarca	Johansen C and Olsen JH. Risk of cancer among Danish utility workers- A nationwide cohort study. Am J Epidemiol 1998; 147(6), 548-55.	Cohorte	Cohorte formada por 26135 varones y 5871 mujeres, establecida a partir de los registros de personal de los trabajadores de 99 compañías de servicios danesas que proveen electricidad a todo el país, entre 1908 y 1993. La referencia es la población danesa	Ambos sexos	Industria. Tiene JEM (EMF a 50 MHz, y asbesto) pero no la usa con melanoma	SIR. Ajustado por edad	Había exceso de melanoma no significativo tanto en hombres (SIR 1.11 IC95% 0.9-1.4) como en mujeres (SIR 1.39 IC95% 0.8-2.2)
	Noruega	Tynes T, Reitan JB, Andersen A. Incidence of cancer among workers in Norwegian hydroelectric power companies. Scand J Work Environ Health 1994; 20(5):339-344.	Cohorte	5088 hombres que trabajaron al menos durante un año en compañías generadoras o distribuidoras de electricidad en Noruega. 1921-1991	Hombres	JEM (Exposición acumulada a EMF)	SIR.	Se encontró un exceso de melanoma en las categorías de mayor exposición a EMF y PCBs
	Suecia	Olin R, Vagero D, Ahlbom A. Mortality experience of electrical engineers. Br J Ind Med 1985; 42(3):211-212.	Cohorte	1254 varones licenciados como ingenieros electrónicos en el Real Instituto de Tecnología de Estocolmo, Suecia entre 1930-1959, seguidos hasta 1979. Referencia: población sueca masculina	Hombres	Titulación	SMR. Ajustados por edad y año muerte	Se encontró un exceso de riesgo para melanoma (SMR 320, 3 muertes vs 0.9 esperadas)
	Canada; Francia	Theriault G, Goldberg M, Miller AB, Armstrong B, Guenel P, Deadman J et al. Cancer risks associated with occupational exposure to magnetic fields among electric utility workers in Ontario and Quebec, Canada, and France: 1970-1989. Am J Epidemiol 1994; 139(6):550-572.	Casos-control anidado dentro de una cohorte	106 casos y 401 controles apareados por año de nacimiento procedentes de una cohorte de 223.000 trabajadores de tres instalaciones eléctricas en Ontario y Québec, Canadá, y en Francia 1970-1989	Hombres	JEM (Exposición acumulada a EMF)	OR. Ajustado por edad y nivel socioeconómico.	No se encontró asociación con EMF acumulada, excepto un aumento de riesgo con la exposición, que no llegaba a ser significativo, entre los que llevaban más de 20 años expuestos a campos electromagnéticos, y en los trabajadores de Quebec
	Canada; Francia	Armstrong B, Theriault G, Guenel P, Deadman J, Goldberg M, Heroux P. Association between exposure to pulsed electromagnetic fields and cancer in electric utility workers in Quebec, Canada, and France. Am J Epidemiol 1994; 140(9):805-820.	Casos-control anidado dentro de una cohorte	49 casos y 191 controles varones apareados por año de nacimiento de una cohorte de trabajadores de dos instalaciones eléctricas en Québec, Canadá (1970-1988), y en Francia (1978-1989)	Hombres	JEM(campos electromagnéticos pulsados)	OR	No se encontró asociación entre exposición a campos electromagnéticos pulsados y melanoma

Ocupación	País	Referencia del artículo	Diseño del estudio	Población	Sexo	Medida exposición	Estimador	Resultados relevantes
	Francia	Guenel P, Nicolau J, Imbernon E, Chevalier A, and Goldberg M. Exposure to 50-Hz electric field and incidence of leukemia, brain tumors, and other cancers among french electric utility workers. Am J Epidemiol 1996; 144(12), 1107-21.	Casos-control anidado dentro de una cohorte	35 casos y 140 controles apareados por edad extraídos de una cohorte de 170.000 trabajadores empleados en la empresa Electricité de France-Gaz de Francia entre 1978-1989	Hombres	JEM (EMF)	OR. Ajustados por edad.	Exceso de riesgo no significativo de melanoma (SIR 6.80 IC95% 0.73-63.1) en la categoría de mayor exposición acumulada
	EEUU	Robinson CF, Petersen M, Palu S. Mortality patterns among electrical workers employed in the U.S. construction industry, 1982-1987. Am J Ind Med 1999; 36(6):630-637.	Estudio de mortalidad proporcional	30.868 blancos, 114 mujeres blancas, 226 hombres no caucásicos y 2 mujeres no blancas, todos electricistas de la construcción fallecidos siendo miembros activos de la Hermandad Internacional de trabajadores del sector eléctrico de EEUU o jubilados, e identificados a partir de los ficheros de indemnizaciones por defunción de la misma. La referencia es la población estadounidense general. 1982-1987	Ambos sexos	Ocupacion, definida por afiliación a la hermandad internacional de trabajadores del sector eléctrico de EEUU	PMR . Ajustado por edad, sexo y período.	Exceso de riesgo en el conjunto de los trabajadores (119 casos, PMR 123 CI95%102-147), y también estratificando entre electricistas de interior y de exterior.
	UK	Fear NT, Roman E, Carpenter LM, Newton R, Bull D. Cancer in electrical workers: an analysis of cancer registrations in England, 1981-87. Br J Cancer 1996; 73(7):935-939.	Estudio de registro proporcional	Proporción de melanomas en trabajadores en eléctricas (7531 hombres y 450 mujeres), usando como referencia todos los casos de cáncer del registro nacional de Inglaterra en los que figura la ocupación 1981-87. Ajusta por edad, clase social, registro y sexo	Ambos sexos	Ocupación	Razones proporcionales de registro (PPR). Ajustado por edad, clase social, registro y sexo	No había exceso de registro significativo de melanoma en los trabajadores en industrias eléctricas. En los hombres, PRR 118 (IC95% 94-147) y en mujeres PRR 127(IC95% 55-251)
Imprentas e industria de impresión								
	Suecia	McLaughlin JK, Malaker HSR. Malignant melanoma in the printing industry. Am J Ind Med 1988; 13(2):301-304.	Cohorte	Sujetos censados como trabajadores en el sector de la impresión en Suecia. Referencia la población sueca		Industria	SIR	Riesgos elevados en trabajadores de imprentas. Excesos en tipógrafos, reparadores de máquinas, periodistas, editores y ejecutivos de prensa

Ocupación	País	Referencia del artículo	Diseño del estudio	Población	Sexo	Medida exposición	Estimador	Resultados relevantes
	Dinamarca	Nielsen H, Henriksen L, Olsen JH. Malignant melanoma among lithographers. Scand J Work Environ Health 1996; 22(2):108-111.	Cohorte	837 litógrafos inscritos en el sindicato de litógrafos danés. 1974-1989. La referencia es la población general de Dinamarca	Pool	Ocupación	SIR. Ajustado por edad y sexo	Exceso de riesgo en litógrafos
	Rusia	Il'icheva SA, Bul'bulian MA, Zaridze DG. [Epidemiology of occupational neoplasms in the printing industry]. Vopr Onkol 2001; 47(4):421-424.	Cohorte	1,553 varones y 3,473 mujeres trabajadores en el sector de la imprenta en Rusia, seguidos durante 15 años (1979-1993).	Ambos sexos	Industria	SMR	Se encontró riesgo elevado de morir por melanoma en mujeres expuestas a polvo de papel y pinturas en aerosol.
	EEUU	Dubrow R. Malignant melanoma in the printing industry. Am J Ind Med 1986; 10(2):119-126.	Estudio de mortalidad proporcional	Muertos por melanoma residentes en Rhode Island, EEUU; la referencia son todos los fallecidos en esta zona. 577 de ellos son varones blancos y 154 mujeres blancas. 1968-1970	Ambos sexos	Ocupación e industria	Razón de Mortalidad proporcional (PMR). Ajustada por edad y estratificada por raza y sexo.	Se encontró un riesgo muy elevado en varones de raza blanca en el sector de impresión (PMR = 460, muertes = 6, vs 1.3 esperadas p<0.01). Este riesgo era mayor en los 290 sujetos directamente implicados en la labores de impresión (4 muertes frente a 0.70 observados, PMR 570). De estos cuatro fallecidos, tres trabajaban como litógrafos o en compañías donde se hacen litografías. No había muertes en mujeres por esta causa
Industria aeronáutica								
	EEUU	Zhao Y, Krishnadasan A, Kennedy N, Morgenstern H, Ritz B. Estimated effects of solvents and mineral oils on cancer incidence and mortality in a cohort of aerospace workers. Am J Ind Med 2005; 48(4):249-258.	Cohorte	6107 varones trabajadores en una industria aeroespacial en California, EEUU. 1950-1993	Hombres	JEM(Tricloroetileno, PAH, Benceno, aceites minerales)	RR derivados de modelos de Cox	Mayor incidencia de melanoma en expuestos a aceites minerales (RR 3.32; IC95% 1.20-9.24)
	EEUU	Garabrant DH, Held J, Langholz B, Bernstein L. Mortality of aircraft manufacturing workers in southern California. Am J Ind Med 1988; 13(6):683-693.	Cohorte	Cohorte de 14,067 sujetos de ambos sexos empleados durante 4 o más años en una empresa aeronáutica de San Diego, EEUU entre 1958 y 1982. Referencia: Tasas de mortalidad de EEUU y de San Diego		Industria	SMR.	No había exceso de riesgo de melanoma

Ocupación	País	Referencia del artículo	Diseño del estudio	Población	Sexo	Medida exposición	Estimador	Resultados relevantes
	Italia	Costa G, Merletti F, Segnan N. A mortality cohort study in a north Italian aircraft factory. Br J Ind Med 1989; 46(10):738-743.	Cohorte	Empleados de una industria aeronautica en Italia		Industria	SMR	Exceso significativo de mortalidad para melanoma (6 casos, SMR = 561)
Industria fabricación pesticidas								
	EEUU	Acquavella JF, Delzell E, Cheng H, Lynch CF, and Johnson G. Mortality and cancer incidence among alachlor manufacturing workers 1968-99. Occup Environ Med 2004;61(8),680-5.	Cohorte	Trabajadores de una planta de fabricación de alachlor en Iowa, EEUU. Compara con tasas de población general del estado. 1968 a 1999			SMR y SIR	No hay exceso de mortalidad. Si lo hay de incidencia en los usuarios de alachlor, aunque no hay relación con dosis.
Industria nuclear								
	UK	Carpenter L, Higgins C, Douglas A, Fraser P, Beral V, Smith P. Combined analysis of mortality in three United Kingdom nuclear industry workforces, 1946-1988. Radiat Res 1994; 138(2):224-238.	Cohorte	75,006 empleados de la United Kingdom Atomic Energy Authority, del Atomic Weapons Establishment y de la planta nuclear de Sellafield. Parte de ellos, con monitorización dosimétrica. Mortalidad 1946-1988. Referencia: mortalidad general británica		Exposición a radiación ionizante	SMR	Se encontró una asociación significativa entre la radiación acumulada externa y el riesgo de morir por melanoma y otros cánceres cutáneos
Industria papelera								
	EEUU	Lanes SF, Cohen A, Rothman KJ, Dreyer NA, Soden KJ. Mortality of cellulose fiber production workers. Scand J Work Environ Health 1990; 16(4):247-251.	Cohorte	Empleados en una planta de producción de fibras de celulosa, Carolina del Sur, EEUU		Industria	SMR	Exceso de mortalidad por melanoma
	Noruega	Langseth H, Andersen A. Cancer incidence among male pulp and paper workers in Norway. Scand J Work Environ Health 2000; 26(2):99-105.	Cohorte	23.718 varones empleados al menos durante 1 año en la industria papelera entre 1920 y 1993 en Noruega, seguidos entre 1953 y 93. La referencia es la población noruega masculina	Hombres	Industria, y sectores dentro de la misma. Tiempo de empleo	SIR	Se encontró un riesgo elevado de melanoma en los que llavaban más de tres años empleados (SIR 1.3, 95% CI 1.04-1.60). Parece existir además un incremento con la latencia y tiempo de empleo, y es más marcado entre los empleados de mantenimiento, con exposición a PCBs conocida. Este grupo de mantenimiento incluye a los electricistas

Ocupación	País	Referencia del artículo	Diseño del estudio	Población	Sexo	Medida exposición	Estimador	Resultados relevantes
Industria petrolera								
	Varios	Wong O, Raabe GK. A critical review of cancer epidemiology in the petroleum industry, with a meta-analysis of a combined database of more than 350,000 workers. Regul Toxicol Pharmacol 2000; 32(1):78-98.	Metaanálisis	Incluye estudios de cohortes de EEUU, Canadá, Reino Unido, Australia, Finlandia, Suecia e Italia, sumando un total de 350.000 trabajadores en la industria del petróleo	no indica	Industria	SMR.	Exceso de riesgo de cáncer de piel (172-173) con SMR de 1.10 (IC95% 0.99-1.22). En los estudios referidos destacan los riesgos elevados en las refinerías británicas y en distribución en Canadá.
	EEUU	Marsh GM, Enterline PE, McCraw D. Mortality patterns among petroleum refinery and chemical plant workers. Am J Ind Med 1991; 19(1):29-42.	Cohorte	3.593 trabajadores de refinerías, 2.553 trabajadores de plantas químicas y 563 trabajadores de ambas empleados al ≥ 3 meses entre 1948-1972 en las instalaciones de Tejas de la compañía Shell Oil. Usa tres referencias: las tasas de mortalidad de población masculina del condado de Tejas de la compañía, las de el estado de Tejas y las de EEUU.	Hombres	Ocupación y tiempo de trabajo	SMR. Ajustadas por raza, periodo, edad	Sólo 7 casos. Suponen xceso de riesgo al comparar con EEUU, que atribuye a diferencias de latitud, pero no con las demás poblaciones de referencia. También SMR alto entre los trabajadores de refinería y químicos simultaneamente pero sólo debido a 1 caso.
	EEUU	Sathiakumar N, Delzell E, Rodu B, Beall C, and Myers S. Cancer incidence among employees at a petrochemical research facility. J Occup Environ Med 43(2), 166-74. 2001.	Cohorte	Trabajadores de una instalación de investigación petroquímica. 1986-1997. Compara con registro poblacional		Ocupación	SIR	Riesgos altos, pero no significativos en casi todas las categorías ocupacionales
	EEUU	Teta MJ, Ott MG, Schnatter AR. An update of mortality due to brain neoplasms and other causes among employees of a petrochemical facility. J Occup Med 1991; 33(1):45-51.	Cohorte	7849 empleados varones de la compañía de productos químicos DuPont que trabajaban en una planta petroquímica (1941-1983)	Hombres	Ocupación	SMR	Se encontró un exceso de mortalidad por melanoma en los empleados de mantenimiento blancos (5 observados/2.0 esperados)
	Canada	Schnatter AR, Katz AM, Nicolich MJ, and Theriault G. A retrospective mortality study among Canadian petroleum marketing and distribution workers. Environ Health Perspect 1993; 101 Suppl 6, 85-99	Cohorte	6.672 Trabajadores con al menos 1 año de empleo en el departamento de distribución o marketing de una industria petrolera canadiense. 1964-1983	Hombres	Ocupación Registros laborales Sector industrial Reconstrucción h ^a laboral. JEM (Hidrocarburos)	SMR y RR. Ajustado por edad, sexo, periodo y nivel socioeconómico	Exceso de riesgo global y en expuestos a hidrocarburos, aunque no parece haber dosis respuesta. Los RR ajustados son elevados pero no significativos (pocos casos)

Ocupación	País	Referencia del artículo	Diseño del estudio	Población	Sexo	Medida exposición	Estimador	Resultados relevantes
	Canada	Schnatter AR, Theriault G, Katz AM, Thompson FS, Donaleski D, Murray N. A retrospective mortality study within operating segments of a petroleum company. Am J Ind Med 1992; 22(2):209-229.	Cohorte	34.597 trabajadores con al menos 1 año de empleo en la industria petrolera Imperial Oil de Canadá, en diversos sectores. 1964-1983	Ambos sexos	Ocupación Registros laborales Sector industrial JEM (Hidrocarburos)	SMR. Ajustado por edad, sexo y periodo	Exceso de riesgo en hombres, sin clara relación con la duración del empleo. El aumento de riesgo era más evidente en los transportistas, en zonas de producción, extracción y conducción
	Suecia	Järnholm B, Mellblom B, Norrman R, Nilsson R, Nordlinder R. Cancer incidence of workers in the swedish petroleum industry. Occup Environ Med 1997; 54:686-691.	Cohorte	4128 varones trabajadores del sector del petróleo al menos durante 1 año en Suecia. La referencia es la población general. 1958-1991	Hombres	Industria	SIR	En general los SIR son cercanos a 100. Dos casos en trabajadores de refinería SIR 140 (IC95% 20-420) y 1 en distribución (SIR 53 IC95% 0-250)
	UK	Rushton L. Further follow up of mortality in a United Kingdom oil distribution centre cohort. Br J Ind Med 1993; 50(6):561-569.	Cohorte	23.306 trabajadores empleados al menos un año en tres centros de distribución de petróleo en el Reino Unido. Usan como referencia las tasas de mortalidad de la población general.	Hombres	Ocupación	SMR. Ajustado por edad y periodo	No hay exceso de riesgo en estos trabajadores
	UK	Rushton L, Alderson M. The influence of occupation on health--some results from a study in the UK oil industry. Carcinogenesis 1980; 1(9):739-743.	Cohorte	35.000 trabajadores empleados al menos durante un año en 8 refinerías del Reino Unido. La referencia es la población general con ajustes regionales	Hombres	Ocupación	SMR	Se encontró un exceso de riesgo significativo de melanoma (SMR 216)
	UK	Rushton L. Further follow up of mortality in a United Kingdom oil refinery cohort. Br J Ind Med 1993; 50(6):549-560.	Cohorte	Fallecidos por melanoma en trabajadores empleados al menos durante un año entre 1950 y 1975 en ocho refinerías británicas. La referencia es la población masculina de Inglaterra, Gales y Escocia. En este caso no hay ajustes por variaciones regionales.	Hombres	Última ocupación. Registros de personal. Duración del empleo	SMR. Ajustados por edad y periodo.	Existe exceso de riesgo de melanoma (SMR178 CI95% 120-254) aunque no hay relación dosis respuesta con el tiempo de empleo
	UK	Alderson M, Rushton L. Mortality patterns in eight U. K. oil refineries. Ann N Y Acad Sci 1982; 381:139-145.	Cohorte	35.000 empleados varones en 8 refinerías británicas durante al menos 1 año de servicio continuo. 1950-1975.	Hombres	Ocupación	SMR	Exceso de riesgo de melanoma significativo SMR 2.16

Ocupación	País	Referencia del artículo	Diseño del estudio	Población	Sexo	Medida exposición	Estimador	Resultados relevantes
	UK	Rushton L, Alderson MR. An epidemiological survey of eight oil refineries in Britain. Br J Ind Med 1981; 38(3):225-234.	Cohorte	Fallecidos por melanoma en trabajadores empleados al menos durante un año entre 1950 y 1975 en ocho refinerías británicas. La referencia es la población masculina de Inglaterra, Gales y Escocia, con ajustes por variaciones regionales.	Hombres	Última ocupación. Registros de personal. Duración del empleo	SMR. Ajustados por edad y periodo.	14 casos, con SMR de 216, significativo, debido a excesos de riesgo muy significativos en dos de las instalaciones. La mitad de los casos eran varones menores de 45 años
	Italia	Donato F, Monarca S, Marchionna G, Rossi A, Cicioni C, Chiesa R et al. Mortality from cancer and chronic respiratory diseases among workers who manufacture carbon electrodes. Occup Environ Med 2000; 57(7):484-487.	Cohorte	1006 varones empleados al menos 1 año entre 1945 y 71 en una empresa de producción de electrodos de grafito, seguidos entre 1955-1996. Usan referencia nacional y regional de Italia	Hombres	Industria, tiempo de empleo	SMR. Ajustados por edad y periodo. RR	Se encontró un SMR elevado, aunque no significativo, para cancer cutáneo incluido melanoma basado en 3 casos (SMR 3.16, 95% confidence interval (95% CI) 0.65 to 9.23). En esta empresa había altas exposiciones a PAH, y se usaban como materias primas alquitranes de hulla y otros derivados del petroleo
	Australia	Christie D, Robinson K, Gordon I, Bisby J. A prospective study in the Australian petroleum industry. II. Incidence of cancer. Br J Ind Med 1991; 48(8):511-514.	Cohorte	15000 Trabajadores varones de la industria petrolífera en Australia. Usa como referencia las tasas del país. 1981-1989	Hombres	Ocupación	SIR RR ajustados por edad y tabaco	Exceso de riesgo no significativo
	EEUU	Reeve GR, Thomas TL, Kelly VF, Waxweiler RJ, Itaya S. A proportionate mortality study of an oil, chemical and atomic workers local in Texas City, Texas. Ann N Y Acad Sci 1982; 381:54-61.	Estudio de mortalidad proporcional	Trabajadores de la sección de Tejas del sindicato del sector petrolero, químico y atómico, en EEUU, fallecidos por melanoma desde 1947 comparados con los demás fallecidos. Compara muertes esperadas en varones de EEUU, ajustados por raza, edad, periodo.	Hombres	Ocupación	SMR (los llama razones de mortalidad proporcion.)	Exceso de mortalidad por melanoma

Ocupación	País	Referencia del artículo	Diseño del estudio	Población	Sexo	Medida exposición	Estimador	Resultados relevantes
	EEUU	Blot WJ, Brinton LA, Fraumeni JFJ, Stone BJ. Cancer mortality in U.S. counties with petroleum industries. Science 1977; 198(4312):51-53.	Estudio ecológico	39 condados con industria petrolífera, con al menos un 1% de la población empleada en ella. Los compara con otros 117 condados del mismo estado o estado vecino, con similar tamaño poblacional, y características sociodemografías similares de EEUU	Hombres	%poblacion en sector	Razón de tasas de mortalidad en blancos. Ajustada por edad	Exceso de riesgo de melanoma significativo (RR 1.1 p<0.01), más marcado en los condados más pequeños
Industria producción PVC y VC								
	Suecia	Lundberg I, Gustavsson A, Holmberg B, Molina G, Westerholm P. Mortality and cancer incidence among PVC-processing workers in Sweden. Am J Ind Med 1993; 23(2):313-319.	Cohorte	717 varones empleados al menos durante 3 meses entre 1964-1974 en tres plantas de procesado de PVC suecas. Seguimiento entre 1964-1986. La referencia son las tasas nacionales suecas	Hombres	Industria	SMR	Se encontraron 5 casos de melanoma frente a 1.5 esperados (SMR = 3.4, IC95% 1.1-7.9).
	Noruega	Langard S, Rosenberg J, Andersen A, Heldaas SS. Incidence of cancer among workers exposed to vinyl chloride in polyvinyl chloride manufacture. Occup Environ Med 2000; 57(1):65-68.	Cohorte	428 Trabajadores de una planta de fabricación de PVC noruega. 1940-1996	no dice	JEM (Cloruro de vinilo)	Calcula esperados y su IC95%, y lo compara con observados.	Hay un exceso de melanoma, mantenido en el tiempo, en los más expuestos a cloruro de vinilo
	Noruega	Heldaas SS, Langard SL, Andersen A. Incidence of cancer among vinyl chloride and polyvinyl chloride workers. Br J Ind Med 1984; 41(1):25-30.	Cohorte	454 varones trabajadores en plantas de producción de cloruro y policloruro de vinilo noruegas con más de un año de experiencia entre 1950 y 1969. Seguimiento desde 1953 a 1979.	Hombres	Industria	SIR	Se encontraron 4 casos de melanoma , con 0.8 esperados.
Industria semiconductores								
	UK	Sorahan T, Waterhouse JA, McKiernan MJ, Aston RH. Cancer incidence and cancer mortality in a cohort of semiconductor workers. Br J Ind Med 1985; 42(8):546-550.	Cohorte	Cohorte formada por 1807 trabajadores de una fábrica de semiconductores británica en el periodo 1970-82.	Ambos sexos	Industria	SMR	Se encontró un exceso de riesgo de melanoma, con 3 casos observados vs 0.68 esperados

Ocupación	País	Referencia del artículo	Diseño del estudio	Población	Sexo	Medida exposición	Estimador	Resultados relevantes
	Uk	Nichols L, Sorahan T. Cancer incidence and cancer mortality in a cohort of UK semiconductor workers, 1970-2002. <i>Occup Med (Lond)</i> 2005; 55(8):625-630.	Cohorte	1807 empleados de una fabrica de semiconductores británica de mabos sexos. 1971-2001	Ambos sexos	Industria	SMR y SRR	Se encontraron Razones estandarizadas de registro de melanoma elevadas en mujeres (Obs 11, SRR 221, IC95% 110-396) y ambos sexos combinados (Obs 12, SRR 217, IC95% 112-379).
Industria de telecomunicaciones								
	Canada	DeGuire L, Cyr D, Theriault G, Provencher S, Iturra H, Case BW. Malignant melanoma of the skin among workers in a telecommunications industry: mortality study 1976-83. <i>Br J Ind Med</i> 1992; 49(10):728-731.	Cohorte	9590 Empleados de ambos sexos (75% hombres) durante ≥6 meses en cuatro plantas de una gran industria de telecomunicaciones en Montreal, Canadá. Referencia es la población general de Canadá. 1976-1983	Ambos sexos	Industria, tiempo de empleo	SMR	Exceso de riesgo con SMR>300 no significativo en ambos sexos.
	Canada	De Guire L, Theriault G, Iturra H, Provencher S, Cyr D, Case BW. Increased incidence of malignant melanoma of the skin in workers in a telecommunications industry. <i>Br J Ind Med</i> 1988; 45(12):824-828.	Cohorte	Trabajadores en una compañía de telecomunicación 1976-83. Compara con pob. total	Ambos sexos	Industria	SIR	Se encontró un exceso de riesgo sólo en varones, más marcado entre los que llevaban menos de 20 años en la empresa
	EEUU	Morgan RW, Kels MA, Zhao K, Exuzides KA, Heringer S, Negrete W. Radiofrequency exposure and mortality from cancer of the brain and lymphatic/hematopoietic systems. <i>Epidemiology</i> 2000; 11:118-127.	Cohorte	195.775 trabajadores empleados de Motorola ≥ 6 meses entre 1976-96. Comparacion mortalidad en expuestos vs no expuestos	Pool	JEM Exposición a radiofrecuencia	SMR	No había exceso de mortalidad por melanoma en la cohorte total. Entre los expuestos el SMR era de 113, aunque no significativo
	Suecia	Vagero D, Ahlbom A, Olin R, Sahisten S. Cancer morbidity among workers in the telecommunications industry. <i>Br J Ind Med</i> 1985; 42(3):191-195.	Cohorte	2051 varones y 867 mujeres con ≥6 meses en 1956-1960 en empresas de fabricación de equipos de telecom. Referencia:población sueca	Ambos sexos	Industria y ocupación	SMR	Se encontraron SMR elevados para melanoma en ambos sexos (250 en hombres y 280 en mujeres). Este exceso de riesgo era más marcado en los departamentos asociados con soldaduras, y no había relación con la duración del empleo
Industria textil								
	Polonia	Szeszenia-Dabrowska N, Wilczynska U, Strzelecka A, Sobala W. Mortality in the cotton industry workers: results of a cohort study. <i>Int J Occup Med Environ Health</i> 1999; 12(2):143-158.	Cohorte	28520 varones y 46939 mujeres que figuraban ≥10 años en la nómina de plantas de algodón en Lodz, Polonia	Pool	Industria y departamentos	SMR	Exceso de mortalidad en el departamento de telares

Ocupación	País	Referencia del artículo	Diseño del estudio	Población	Sexo	Medida exposición	Estimador	Resultados relevantes
Laboratorios de investigación en física								
	EEUU	Austin DF, Reynolds PJ, Snyder MA, Biggs MW, Stubbs HA. Malignant melanoma among employees of Lawrence Livermore National Laboratory. Lancet 1981; 2(8249):712-716.	Cohorte /casos-control	2 casos en mujeres y 17 varones de los 5100 trabajadores del laboratorio nacional Lawrence Livermore, de física. Comparan con las tasas para blancos del condado de Alameda y Costa Contra, y además cogen 4 controles por caso apareados por edad, raza, sexo y zona de residencia. EEUU 1972-1977	Ambos sexos	Industria	Obs vs Esp para cada año estimados según edad, raza, sexo y tasas de incidencia	Exceso de riesgo limitado a los trabajadores y no a residentes. No se asocia con tpo empleo ni dosis registrada de radiación. Exceso más patente en químicos
	EEUU	Acquavella JF, Tietjen GL, Wilkinson GS, Key CR, Voelz GL. Malignant melanoma incidence at the Los Alamos National Laboratory. Lancet 1982; 1(8277):883-884.	Cohorte	Trabajadores en el laboratorio nacional de Los Álamos. EEUU 1969-1978			SIR	Los resultados en blancos no hispano no sugieren asociación con CM
	EEUU	Austin DF and Reynolds P. Investigation of an excess of melanoma among employees of the Lawrence Livermore National Laboratory. Am J Epidemiol 1997; 145(6), 524-31.	Casos-control	31 casos trabajadores en activo con melanoma del laboratorio nacional Lawrence Livermore. EEUU. Controles: 110 empleados de la empresa el año de diagnóstico. 1969-80		Entrevistas personales directas o a familiares si fallecido. Ocupación Registros de la empresa	OR. Ajustado por estudios, cancer previo, lunares.	Riesgo elevado con exposición a químicos volátiles fotográficos y exceso casi significativo en expuestos a radiación ionizante
	EEUU	Moore DH, Patterson HW, Hatch F, Discher D, Schneider JS, Bennett D et al. Case-control study of malignant melanoma among employees of the Lawrence Livermore National Laboratory. Am J Ind Med 1997; 32(4):377-391.	Casos-control	69 casos de melanoma y 69 controles de personal en activo o retirados del laboratorio nacional Lawrence Livermore, EEUU.	Pool	Dosimetrías personales	OR. Aparea por exposición solar, educación y rasgos constitucionales	En Lawrence Livermore se había descrito una asociación con CM. Los estimadores ajustados en este estudio no muestran relación entre radiación ionizante y melanoma
	EEUU	Schwartzbaum JA, Setzer RW, Kupper LL. Exposure to ionizing radiation and risk of cutaneous malignant melanoma. Search for error and bias. Ann Epidemiol 1994; 4(6):487-496.	Casos-control	Casos de melanoma y controles de personal en activo o retirados del laboratorio nacional Lawrence Livermore, EEUU.		JEM (Radiación ionizante, elaborada a partir de lecturas dosimétricas individuales)	OR	Es un reanálisis de un estudio de casos y controles de 1984, usando un índice de posible exposición a radiación por ocupación, que se asociaba a riesgo alto de CM (OR = 10.8; 95% CI: 1.4, 85.1).

Ocupación	País	Referencia del artículo	Diseño del estudio	Población	Sexo	Medida exposición	Estimador	Resultados relevantes
	EEUU	Acquavella JF, Wilkinson GS, Tietjen GL, Key CR, Stebbings JH, Voelz GL. A melanoma case-control study at the Los Alamos National Laboratory. Health Phys 1983; 45(3):587-592.	Casos-control	Trabajadores del laboratorio nacional de Los Álamos. EEUU. 1969-1980		JEM	OR	No encontraron asociación con carga corporal de plutonio, exposición a radiación acumulada o empleo como químico o físico. Si con nivel educativo
Laboratorios e industrias químicas								
	EEUU	O'Berg MT, Burke CA, Chen JL, Walrath J, Pell S, Gallie CR. Cancer incidence and mortality in the Du Pont Company: an update. J Occup Med 1987; 29(3):245-252.	Cohorte	Empleados de la compañía química Du Pont de ambos sexos entre 1956 y 1984. Referencia los datos del Third National Cancer Survey de EEUU	Ambos sexos	Industria, Zona	SIR	Riesgo elevado para melanoma maligno, en ambos sexos (SIR varones: 193; SIR mujeres: 190), con un claro aumento de la incidencia en varones en el tiempo.
	EEUU	Teta MJ, Schnatter AR, Ott MG, Pell S. Mortality surveillance in a large chemical company: the Union Carbide Corporation experience, 1974-1983. Am J Ind Med 1990; 17(4):435-447.	Cohorte	88.000 empleados durante un año o más en la corporación Union Carbide entre 1974 y 1983. Comparación con población general blanca EEUU	Ambos sexos	Industria/asalariados o por horas	SMR. Ajustado por sexo, periodo y edad.	Excesos de melanoma en varones tanto en los empleados fijos como en los contratados por horas, sobre todo en los de plantas de químicos y plásticos
	EEUU	Hoar SK, Pell S. A retrospective cohort study of mortality and cancer incidence among chemist. J Occup Med 1981; 23(7):485-494.	Cohorte	317 hombres y 75 mujeres blancos empleados como químicos en la empresa química DuPont en 1959, seguidos 1964-1977. Referencia s: 19.262 varones y 673 mujeres de la empresa no químicos y Third National Cancer Survey USA	Ambos sexos	Ocupación	SIR	Se encontraron incidencias superiores a lo esperado de melanoma en hombres relación a los dos grupos de referencia
	Suecia	Wennborg H, Yuen J, Nise G, Sasco AJ, Vainio H, Gustavsson P. Cancer incidence and work place exposure among Swedish biomedical research personnel. Int Arch Occup Environ Health 2001; 74(8):558-564.	Cohorte	5.035 empleados en laboratorios de investigación biomédica y 2.923 empleados en otros departamentos universitarios sin laboratorio en Suecia. Como referencia usa población general. 1970-1994	Ambos sexos	Evaluación de exposición a agentes mediante encuesta a responsables	SIR	Riesgo elevado para las mujeres expuestas a solventes, y RR>2 pero no significativo en expuestas a formaldehído y a isótopos radiactivos.

Ocupación	País	Referencia del artículo	Diseño del estudio	Población	Sexo	Medida exposición	Estimador	Resultados relevantes
	Suecia	Wennborg H, Yuen J, Axelsson G, Ahlbom A, Gustavsson P, Sasco AJ. Mortality and cancer incidence in biomedical laboratory personnel in Sweden. Am J Ind Med 1999; 35(4):382-389.	Cohorte	5.035 empleados en laboratorios de investigación biomédica y 2.923 empleados en otros departamentos universitarios sin laboratorio en Suecia. Como referencia usa población general. 1970-1989	Ambos sexos	Ocupación	SIR y SMR. Ajustado por edad y periodo	Exceso de riesgo en mujeres científicas que trabajan en laboratorios y en varones científicos que no desarrollan su trabajo en laboratorios
	UK	Hunter WJ, Henman BA, Barlett DM, and Le G, I. Mortality of professional chemists in England and Wales, 1965-1989. Am J Ind Med 1993; 23(4), 615-27.	Cohorte	Miembros de la Real Sociedad de Químicos del Reino Unido fallecidos entre 1965 y 1969. Compara con población general		Ocupación	SMR	Exceso de mortalidad por melanoma
	EEUU	Wright WE, Peters JM, and Mack TM. Organic chemicals and malignant melanoma. Am J Ind Med 1983; 4(4), 577-81.	Casos-control	Varones blancos con melanoma del Registro de Los Ángeles (EEUU), que declaraban como ocupación ser químicos; los controles son químicos blancos con otros cánceres. 1972-1979.	Hombres	Entrevista telefónica directa o a familiares si fallecido	OR (aunque no los publica)	Cuatro casos en brazos, cuatro en tronco, uno en cabeza y uno en pierna. Los casos estaban más expuestos a químicos, entre ellos solventes, pesticidas, plásticos, y a radiación ionizante
	EEUU	Walrath J, Fayerweather WE, Gilby PG, Pell S. A case-control study of cancer among du pont employees with potential for exposure to dimethylformamide. J Occup Med 1989; 31(5):432-438.	Casos-control	39 casos varones de melanoma identificados por el registro de cancer de la compañía de químicos DuPont en sus empleados en activo entre 1956 y 1985. Se seleccionaron dos controles por caso, apareados por sexo, nivel salarial, año de nacimiento y planta en la que trabajaba	Hombres	JEM (exposición a dimetilformamida)	OR. Ajustado por edad, nivel salarial, edad y planta	El análisis combinado de todas las plantas no mostró exceso de riesgo de melanoma
	EEUU	Thomas TL, Decoufle P. Mortality among workers employed in the pharmaceutical industry: a preliminary investigation. J Occup Med 1979; 21(9):619-623.	Estudio de mortalidad proporcional	Muertes ocurridas entre 1954-76 en 826 empleados de una compañía farmacéutica y en 249 representantes farmacéuticos de la misma. La referencia es la población de EEUU.	Ambos sexos	Sector laboral	PMR	Se encontraron PMRs altos en varones en los sectores de producción

Ocupación	País	Referencia del artículo	Diseño del estudio	Población	Sexo	Medida exposición	Estimador	Resultados relevantes
	EEUU	Pell S, O'Berg MT, Karrh BW. Cancer epidemiologic surveillance in the Du Pont Company. J Occup Med 1978;-740.	Cohorte	Cerca de 90.000 empleados de la compañía DuPont (14% mujeres) seguidos entre 1956 y 1974	Ambos sexos	Industria	SIR; SMR. Ajustados por edad	Exceso de riesgo de melanoma en varones (SIR 123) y en mujeres (SIR 124) aunque sólo en los primeros llaga a ser significativo.
Minería								
	Australia	Brown AM, Christie D, Taylor R, Seccombe MA, Coates MS. The occurrence of cancer in a cohort of New South Wales coal miners. Aust N Z J Public Health 1997; 21(1):29-32.	Cohorte	23620 varones empleados en la minería de carbón entre 1973-1992 en Nueva Gales del Sur, Australia, creada a partir de los exámenes médicos obligatorios. Referencia: población de Nueva Gales	Hombres	Ocupación inicial. Tipo de mina	SIR. Ajustado por edad	Riesgo elevado, casi significativo entre el conjunto de los mineros (SIR 1.13 IC95% 0.90-1.39), mucho más acusado en el subgrupo que trabajaba en minas a cielo abierto (SIR 2.02 IC95% 1.31-2.98)
Personal militar								
	Polonia	Szmigielski S. Cancer morbidity in subjects occupationally exposed to high frequency (radiofrequency and microwave) electromagnetic radiation. Sci Total Environ 1996(180), 9-17.	Cohorte	Militares polacos de carrera laboralmente expuestos a radiofrecuencia o microondas, comparados con militares no expuestos (1971-85)	Hombres	Exposición a radiofrecuencia /microondas	SIR	Exceso de riesgo no significativo de piel, incluido melanoma (SIR 1.67 IC95% 0.92-4.13)
Personal sanitario								
	Dinamarca	Rix BA and Lynge E. Cancer incidence in Danish health care workers. Scand J Soc Med 1996; 24(2), 114-20.	Cohorte	13.955 varones y 75.052 mujeres trabajadores sanitarios según censo de 1970 de Dinamarca. La referencia es la población activa. 1970-1987.	Ambos sexos	Ocupación	SIR. Ajustado por edad	En mujeres, exceso de riesgo en médicas y enfermeras. En varones no.
	Dinamarca	Hansen J, Olsen JH. Cancer morbidity among Danish female pharmacy technicians. Scand J Work Environ Health 1994; 20(1):22-26.	Cohorte	8499 miembros de la asociación de técnicos de farmacia daneses. Referencia: tasas de incidencia nacionales de Dinamarca. 1970-90	Mujeres	Ocupación	SIR	No había exceso de riesgo en este colectivo
	Noruega	Lie JA, Andersen A, Kjaerheim K. Cancer risk among 43000 Norwegian nurses. Scand J Work Environ Health 2007; 33(1):66-73.	Cohorte	43.316 enfermeras graduadas en escuelas de enfermería antes de 1985 en Noruega. La referencia son las tasas nacionales	Mujeres	Titulación, tiempo de empleo, tiempo desde el primer empleo.	SIR. Ajustado por edad, periodo y fertilidad	Había exceso de riesgo de melanoma (SIR 1.15, IC95% 1.04-1.28), y el riesgo aumentaba con el tiempo de empleo.

Ocupación	País	Referencia del artículo	Diseño del estudio	Población	Sexo	Medida exposición	Estimador	Resultados relevantes
	Suecia	Travrier N, Gridley G, Blair A, Dosemeci M, Boffetta P. Cancer incidence among male Swedish veterinarians and other workers of the veterinary industry: a record-linkage study. <i>Cancer Causes Control</i> 2003; 14(6):587-593.	Cohorte	1187 varones veterinarios o trabajadores en la industria veterinaria, comparados con el total de la población sueca. 1971-1989.	Hombres	Ocupación	SIR. RR	Los veterinarios tenían riesgos elevados de tener melanoma (RR: 2.77, 95% CI: 1.24-6.17). Los resultados eran similares al comparar con gente de su mismo sector.
	UK	Carpenter LM, Swerdlow AJ, Fear NT. Mortality of doctors in different specialties: findings from a cohort of 20000 NHS hospital consultants. <i>Occup Environ Med</i> 1997; 54(6):388-395.	Cohorte	Cohorte formada por 18358 varones y 2168 mujeres médicos empleados en los hospitales de Inglaterra y Gales pertenecientes al Sistema Nacional de Salud entre 1962-1979. Referencia: tasas nacionales del Reino Unido	Pool	Ocupación. Especialidad	SMR. Ajustado por edad, sexo y periodo. Estratificado por especialidad	Exceso de riesgo de melanoma en anestesistas (RR 3.33)
	Estonia	Innos K, Rahu K, Baburin A, Rahu M. Cancer incidence and cause-specific mortality in male and female physicians: a cohort study in Estonia. <i>Scand J Public Health</i> 2002; 30(2):133-140.	Cohorte	3,673 médicos (870 varones y 2,803 mujeres) de Estonia seguidos entre 1983 y 1998. La referencia es la población general del país entre 1983 y 1998.	Ambos sexos	Ocupación	SIR. SMR	Los médicos varones mostraron alto riesgo de tener melanoma (SIR 4.88, IC95% 1.58-11.38). En mujeres el exceso de riesgo no llegaba a ser significativo (SIR 1.82 0-79-3.59).
Profesores								
	EEUU	Reynolds P, Elkin EP, Layefsky ME, and Lee GM. Cancer in California school employees, 1988-1992. <i>Am J Ind Med</i> 1999; 36(2), 271-8.	Cohorte	268.697 empleados en colegios en California. Ambos sexos 1987-1992	Ambos sexos	Ocupación	SIR. Ajustado por edad, sexo y raza	Exceso de riesgo en ambos sexos, mayor en profesores que en administrativos de los colegios
Tripulaciones aéreas								
	Varios	Ballard T, Lagorio S, De-Angelis G, Verdecchia A. Cancer incidence and mortality among flight personnel: a meta-analysis. <i>Aviat Space Environ Med</i> 2000; 71(3):216-224.	Metaanálisis	4 Estudios de cohortes sobre incidencia/mortalidad en pilotos - (2 de Canada, 1 de Japón, 1 de Reino Unido) y dos en azafatas/os (Finlandia, EEUU) publicados entre 1986-1998	Ambos sexos	Ocupación	RR. Ajustados por nivel socioeconómico	Tras el ajuste socioeconómico hay riesgo elevado y significativo para pilotos varones de morir por melanoma (RR 1.97 IC 95%: 1.02-3.82), aunque no de incidencia; Entre las azafatas el exceso de riesgo tampoco es significativo (RR 1.54 CI95% 0.83-2.87)

Ocupación	País	Referencia del artículo	Diseño del estudio	Población	Sexo	Medida exposición	Estimador	Resultados relevantes
	EEUU	Reynolds P, Cone J, Layefsky M, Goldberg DE, and Hurley S. Cancer incidence in California flight attendants (United States). <i>Cancer Causes Control</i> 2002; 13(4), 317-24	Cohorte	Miembros de la asociación de azafatas de California. Compara con tasas de registro. 1988-1995	Mujeres	Ocupación. Registros laborales	SIR	Exceso de riesgo en caucásicos y en el total en ambos sexos, aunque en el varón no alcanza la significación. En mujeres, aumenta el riesgo con la edad al inicio del trabajo, por años de servicio y es mayor en vuelos domésticos
	Finlandia	Pukkala E, Auvinen A, Wahlberg G. Incidence of cancer among Finnish airline cabin attendants, 1967-92. <i>BMJ</i> 1995; 311(7006):649-652.	Cohorte	1577 mujeres y 187 varones azafatas/os que habían trabajado para las líneas aéreas finlandesas. Referencia la tasa de la población finlandesa.	Ambos sexos	Ocupación	SIR	Había un incremento de riesgo no significativo de melanoma (SIR 2.11; IC95%: 0.43 a 6.15)
	Islandia	Rafnsson V, Tulinius H, Jonasson JG, Hrafnkelsson J. Risk of breast cancer in female flight attendants: a population-based study (Iceland). <i>Cancer Causes Control</i> 2001; 12(2):95-101.	Cohorte	1532 azafatas y 158 azafatos de la Asociación de tripulantes de cabina islandeses. 1955-1997.	Mujeres	Ocupación	SIR	Mujeres: exceso de riesgo de melanoma (SIR 3.0, 95% CI 1.2-6.2); El RR elevado era más evidente en las contratadas a partir de 1971. Son 7 casos y todos menos uno están localizados en tronco o piernas
	Islandia	Rafnsson V, Hrafnkelsson J, and Tulinius H. Incidence of cancer among commercial airline pilots. <i>Occup Environ Med</i> 57(3), 175-9. 2000	Cohorte	485 Pilotos varones islandeses con permiso de vuelo, y subcohorte de pilotos de vuelos internacionales . 1945-1997	Hombres	Ocupación. Registros de vuelos	SIR. Ajustado por edad	Son sólo 5 casos. Riesgos elevados de melanoma, más altos en los subgrupos con más horas de vuelo, con más radiación acumulada y con más husos horarios cruzados.
	Nordicos	Pukkala E, Aspholm R, Auvinen A, Eliasch H, Gundestrup M, Haldorsen T, Hammar N, Hrafnkelsson J, Kyyronen P, Linnarsjo A, Rafnsson V, Storm H, and Tveten U. Cancer incidence among 10,211 airline pilots: a Nordic study. <i>Aviat Space Environ Med</i> 2003; 74(7), 699-706.	Cohorte	10.051 pilotos varones y 160 mujeres de Dinamarca, Finlandia, Islandia, Noruega y Suecia. La referencia son las tasas para la población general de cada país	Hombres	Ocupación	SIR	Exceso de riesgo en varones (SIR 2.29 IC95% 1.73-2.98), sin que existiesen diferencias significativas en el riesgo por localización anatómica, y parece existir un incremento de riesgo con el tiempo de empleo
	UK	Irvine D, Davies DM. British Airways flightdeck mortality study, 1950-1992. <i>Aviat Space Environ Med</i> 1999; 70(6):548-555.	Cohorte	61 Pilotos y 56 ingenieros aeronáuticos empleados al menos durante un año en British Airways. 1950-1992	Hombres	Ocupación	SMR	Claro exceso de riesgo en pilotos, no tan evidente en ingenieros aeronáuticos
	Dinamarca	Gundestrup M and Storm HH. Radiation-induced acute myeloid leukaemia and other cancers in commercial jet cockpit crew: a population-based cohort study. <i>Lancet</i> 354(9195), 2029-31. 1999.	Cohorte	3877 sujetos de tripulaciones aéreas (pilotos e ingenieros aeronáuticos) en Dinamarca. Referencia es la población danesa 1921-1995	Hombres	Ocupación. Registros de vuelos	SIR. Ajustado por edad y periodo	Exceso de riesgo en pilotos, básicamente en los que acumulan más de 5000 horas de vuelo

Ocupación	País	Referencia del artículo	Diseño del estudio	Población	Sexo	Medida exposición	Estimador	Resultados relevantes
Tripulaciones marinas								
	EEUU	Garland FC, White MR, Garland CF, Shaw E, Gorham ED. Occupational sunlight exposure and melanoma in the U.S. Navy. Arch Environ Health 1990; 45(5):261-267.	Cohorte	Marineros en armada estadounidense. 1974-84. Referencia: población civil.	Hombres	Ocupación y JEM (Sol)	Tasas de incidencia y SIR	Tasas más altas en el personal que trabajaba en interiores, y la menor en los que combinaban trabajo al aire libre con interior. Había riesgos elevados en los mecánicos de motores y en encargados de equipamiento de supervivencia de tripulación aérea.
	Finlandia	Pukkala E, Saarni H. Cancer incidence among Finnish seafarers, 1967-92. Cancer Causes Control 1996; 7(2):231-239.	Cohorte	30.940 varones y 11.529 mujeres que trabajaban como marineros identificados a partir del fondo de marineros en Finlandia. Referencia: la población finlandesa	Ambos sexos	Ocupación	SIR	Exceso de riesgo en los sujetos con melanoma menores de 30 años, con quemaduras repetidas (SIR entre la gente de cubierta y de motores= 4.6, CI = 3.1-6.5).

8.2 Anexo II: Clasificación nacional sueca de ocupaciones a tres dígitos

001 Arquitectos, ingenieros y técnicos de la construcción
002 Ingenieros y técnicos de electricidad, electrónica y telecomunicaciones
003 Ingenieros y técnicos de mecánica
004 Ingenieros y técnicos químicos
005 Ingenieros y técnicos de metalurgia y minas
006 Ingenieros y técnicos especialidad no especificada
007 Topógrafos, agrimensores, cartógrafos
008 Técnicos auxiliares
009 Trabajo de ingeniería no especificado
011 Químicos
012 Físicos
013 Geólogos, meteorólogos
014 Técnicos y auxiliares de laboratorio
019 Trabajo de física y química no especificado
021 Veterinarios
022 Biólogos
023 Ingenieros agrónomos
024 Ingenieros de montes
029 Trabajo de biología no especificado
031 Médicos y cirujanos
032 Dentistas
039 Trabajo médico no especificado
040 Diplomados en enfermería
041 Comadronas
042 Cuidadores de centros psiquiátricos
043 Auxiliares de enfermería
044 Higienistas dentales
045 Técnicos sanitarios
046 Farmacéuticos
047 Fisioterapeutas, técnicos de terapia ocupacional
048 Inspectores sanitarios
049 Trabajo sanitario y de enfermería no especificado
050 Rectores, directores de centros educativos
051 Profesores universitarios y de escuelas superiores
052 Profesores de nivel medio
053 Maestros
054 Profesores de pintura, música o educación física
055 Profesores de formación profesional
056 Profesores de pre-escolar
057 Asesores de métodos educativos
058 Otros trabajadores de la educación
059 Trabajo de educación no especificado
061 Sacerdotes, pastores
068 Otros trabajadores religiosos
069 Trabajo religioso no especificado
071 Jueces y otros abogados en los tribunales
072 Fiscales y oficiales de policía de rango superior
073 Abogados con práctica privada
074 Asesores jurídicos en empresas y organizaciones
078 Otros trabajos de leyes
079 Trabajo de leyes no especificado
081 Escultores, pintores, fotógrafos y artistas comerciales
082 Diseñadores
083 Decoradores
084 Escritores
085 Periodistas, editores
086 Actores y similares
087 Músicos y compositores
088 Otro trabajo literario y artístico
089 Trabajo literario y artístico no especificado

091 Contables, auditores e interventores
092 Trabajadores sociales
093 Bibliotecarios, archiveros y conservadores de museo
094 Economistas, estadísticos
095 Psicólogos
096 Jefes de personal
097 Analistas de sistemas, programadores
098 Otros profesionales, técnicos y similares
099 Profesionales, técnicos y similares no especificados
101 Altos cargos del gobierno, cámara legislativa y administración
111 Directores generales de empresa
118 Otros directores, incluyendo directores con funciones específicas
119 Otro trabajo administrativo y de economía y el no especificado
201 Contables y cajeros de oficinas
203 Cajeros de bancos
204 Cajeros en tiendas y restaurantes
208 Cobradores de deudas
209 Trabajo de contable y de oficina no especificado
290 Administrativos, secretarias, tipistas y similares
291 Operadores de ordenador
292 Empleados de banca
293 Empleados de agencias de viajes
294 Agentes de transporte y agentes marítimos
295 Administrador de fincas, almacenes e inmuebles
296 Tasadores de seguros
297 Empleados en oficinas de seguros nacionales
298 Agentes de compras
299 Trabajo de oficina no especificado
301 Propietarios de negocios de venta al por mayor
302 Propietarios de negocios de venta al por menor (detallistas)
309 Propietarios no especificados
311 Representantes y agentes de seguros
312 Agentes de cambio y bolsa y corredores de comercio
313 Publicistas
318 Subastadores
319 Trabajo de venta de bienes y valores
321 Viajantes
331 Agentes de compra-venta y tratantes
332 Empresarios de tiendas
333 Empleados de tiendas
334 Vendedores ambulantes
338 Empleados de gasolineras
339 Otros trabajos de venta y no especificados
401 Propietarios de empresas agrícolas, hortícolas o forestales
402 Capataces y supervisores agrícolas
403 Capataces y supervisores forestales
404 Capataces y supervisores hortícolas
405 Empresarios ganaderos
406 Criadores de animales de pieles
407 Propietarios de rebaños de renos
409 Trabajo de dirección en agricultura, horticultura y silvicultura no especificado
411 Agricultores
412 Horticultores
413 Ganaderos
414 Trabajadores en granjas de animales de pieles
415 Pastor de renos
418 Otros trabajos en agricultura, horticultura y ganadería
419 Trabajo en agricultura, horticultura y ganadería no especificado
421 Cazadores y cuidadores de caza
431 Pescadores
432 Criadores de pescado
439 Trabajo de pesca no especificado
441 Trabajadores forestales, madereros, arrastradores, navateros
501 Mineros, canteros
502 Perforadores de pozos y sondistas
503 Preparadores de minerales y rocas
504 Otro trabajo de minería y cantería

509 Trabajo de minería y cantería no especificado
601 Oficiales navales
602 Pilotos navales
603 Ingenieros marítimos
609 Trabajo de oficial marítimo no especificado
611 Tripulación de barco (cubierta y sala de máquinas)
621 Pilotos aéreos, oficiales de vuelo y ingenieros aeronáuticos
631 Maquinistas y ayudantes
632 Ferroviarios
633 Conductores de vehículos a motor, conductores de tranvías
634 Conductores de carros de caballos
635 Repartidores
636 Revisores de autobús y tranvía y jefes de tráfico
639 Trabajo de ferrocarril y carretera no especificado
641 Jefes portuarios
642 Controladores aéreos y jefes de tráfico aéreo
643 Jefes e inspectores de transporte ferroviario
644 Supervisores del tráfico de carretera
649 Trabajo no especificado de supervisión de tráfico
651 Oficinistas de correos
652 Oficiales del tráfico de telecomunicaciones
653 Operadores de teléfonos
654 Telefonistas de oficinas
655 Operadores de telégrafo y radio
659 Trabajo no especificado de correos y telecomunicaciones
661 Clasificadores de correo y carteros
662 Mensajeros
669 Trabajo no especificado de distribución de correo y mensajería
671 Fareros, escluseros y operarios de transporte marítimo
678 Guardavías
699 Trabajo de transporte y comunicaciones no identificable
701 Hilanderos, tejedores, y teñidores
711 Sastres y modistas
712 Peleteros
713 Sombrereros
714 Tapiceros
715 Diseñadores y cortadores de patrones
716 Confeccionistas industriales
718 Otros trabajos de costura
719 Trabajo de costura no especificado
721 Zapateros y reparadores de calzado
722 Cortadores, armadores, acabadores y cosedores de calzado
726 Fabricantes de productos de cuero
729 Trabajo de cuero y zapatería no especificado
731 Trabajadores en hornos metalúrgicos
732 Templadores, cementadores y normalizadores de metales
733 Laminadores de metales
735 Herreros y forjadores
736 Coladores y moldeadores del metal
737 Trefiladores de metales
738 Otro trabajo del procesamiento del metal
739 Trabajo no especificado del procesamiento del metal
741 Fabricantes de aparatos de precisión
742 Relojeros
743 Ópticos
744 Técnicos dentales
745 Plateros
749 Trabajo no especificado de aparatos de precisión
750 Fabricantes y operadores de máquinas herramientas
751 Ajustadores y montadores de maquinaria
752 Reparadores de maquinaria
753 Chapistas
754 Fontaneros
755 Soldadores y cortadores con llama
756 Forjadores y ajustadores de metales de la construcción
757 Galvanizadores y recubridores de metales
758 Otro trabajo de maquinaria y construcción con metal

759 Trabajo de maquinaria y construcción con metal no especificado
761 Ensambladores e instaladores de líneas eléctricas
764 Montadores y reparadores de radio y televisión
765 Operadores de radio y televisión
766 Instaladores y reparadores de teléfono y telégrafo
767 Trabajadores del tendido eléctrico
768 Otro trabajo eléctrico y electrónico
769 Trabajo eléctrico y electrónico no especificado
771 Carpinteros de la construcción
772 Ebanistas
773 Fabricantes chapas, tableros de conglomerado y similares
774 Operadores de máquinas de labrar madera
778 Otro trabajo de la madera
779 Trabajo de la madera no especificado
781 Pintores
782 Pintores de spray industrial
789 Trabajo de pintor no especificado
791 Albañiles fumistas (ladrillo)
792 Albañiles mamposteros (piedra)
793 Trabajadores del cemento y la construcción
794 Aisladores
795 Cristaleros y vidrieros
797 Buzos y colocadores de tubos y conducciones
798 Otro trabajo del ladrillo y cemento
799 Trabajo no especificado de la construcción
801 Tipógrafos, litógrafos
806 Encuadernadores
808 Otro trabajo de imprenta
809 Trabajo de imprenta no especificado
811 Sopladores, moldeadores y cortadores de vidrio
812 Alfareros y ceramistas
813 Trabajadores de hornos de vidrio y cerámica
814 Pintores y decoradores de vidrio, cerámica y porcelana
818 Otro trabajo de vidrio, alfarería y cerámica
819 Trabajo de vidrio, alfarería y cerámica no especificado
821 Trabajadores de molinos de grano y almazaras
822 Panaderos y obradores
823 Fabricantes de chocolate y repostería
824 Trabajadores en plantas de destilación y elaboración de bebidas
825 Enlatadores
826 Carniceros y preparadores de la carne
827 Trabajadores de productos lácteos
828 Otros trabajos del procesamiento de alimentos
829 Trabajo del procesamiento de alimentos no especificado
831 Preparadores de productos químicos
834 Preparadores de pasta de papel
836 Fabricantes de papel y cartón
838 Otros trabajos químicos y del procesamiento de la celulosa
839 Trabajo químico y del procesamiento de la celulosa no especificado
841 Trabajadores del tabaco
850 Cesteros
851 Trabajadores de productos de caucho
852 Trabajadores de productos de plástico
853 Curtidores y preparadores de pieles
854 Trabajadores de laboratorios de fotografía
855 Fabricantes y afinadores de instrumentos musicales
856 Cortadores y talladores de piedra
857 Fabricantes de productos de papel y cartón
858 Otros trabajos de producción y similares
859 Trabajos de producción y similares no especificados
861 Trabajadores manuales no especializados
871 Operarios de maquinaria fija y de instalaciones similares
872 Operarios de grúas y montacargas
873 Montadores de maquinaria
874 Operarios de maquinaria de la construcción
875 Operarios de camiones y vagones transportadores
876 Mecánicos

879 Trabajo no especificado de supervisión y manejo de material
881 Empaquetadores, embaladores
882 Estibadores
883 Almacenistas
888 Porteadores de muebles y trabajadores de mudanzas
889 Trabajo de empaquetado, manejo y almacenamiento no especificado
899 Trabajo de manufacturación no especificado
901 Bomberos
902 Policías
903 Oficiales de aduana
904 Oficiales de prisiones y reformatorios
908 Otro trabajo de servicios de protección civil
909 Trabajo de servicios de protección civil no especificado
911 Supervisores de cocina industrial
912 Cocineros
913 Ayudantes de cocina
914 Niñeras
915 Empleados del servicio doméstico
916 Recepcionistas de hotel
917 Azafatas y personal de vuelo
918 Otros trabajos domésticos y similares
919 Trabajo doméstico y similares no especificado
921 Camareros
931 Trabajadores de mantenimiento de edificios
932 Limpiadores
933 Deshollinadores
939 Trabajo de cuidado y limpieza de edificios no especificado
941 Peluqueros, esteticienes
942 Encargados de baños
943 Trabajadores en lavanderías y secadoras de ropa
944 Planchadores
945 Entrenadores deportivos y de caballos
946 Fotógrafos
947 Trabajadores de funeraria
948 Otros trabajos de servicios
949 Trabajo de servicios no especificados
981 Miembros de las fuerzas armadas
999 Trabajadores no clasificables

8.3 Anexo III: Distribución de los casos de melanoma en la cohorte

Cuarto dígito	Localización	Hombres	Mujeres
1	Párpado y lagrimal	20	8
2	Oído y conducto audit.. ext	97	23
3	Rostro y otros	357	244
4	Cuero cabelludo y cuello	191	79
5	Tórax	2983	809
6	Extremidades superiores	722	619
7	Extremidades inferiores	658	1308
8	Localización múltiple	48	14
9	No Especificado	656	339

8.4 Anexo IV: Riesgos por ocupación en hombres para el total de casos tomando como referencia la cohorte completa

Ocupaciones	Cohorte completa						Subcohorte 60-70							
	Pob	Análisis global				Análisis intrasector		Pob	Análisis global				Análisis intrasector	
		C	RR	IC 95%	RR	IC 95%	C		RR	IC 95%	RR	IC 95%		
001 Arquitectos, ingenieros y técnicos de la construcción	50737	203	1,24	1,08 - 1,43	1,01	0,87 - 1,17	20684	98	1,17	0,95 - 1,43	0,89	0,72 - 1,11		
002 Ingenieros y técnicos de electricidad, electrónica y telecom,	33263	112	1,01	0,84 - 1,22	0,82	0,67 - 0,99	9944	49	1,15	0,87 - 1,53	0,89	0,67 - 1,20		
003 Ingenieros y técnicos de mecánica	68499	268	1,10	0,97 - 1,24	0,88	0,77 - 1,00	23675	116	1,08	0,90 - 1,31	0,82	0,67 - 1,01		
004 Ingenieros y técnicos químicos	12032	52	1,21	0,92 - 1,59	0,98	0,75 - 1,30	3046	17	1,28	0,80 - 2,06	1,01	0,62 - 1,63		
005 Ingenieros y técnicos de metalurgia y minas	6335	23	1,25	0,83 - 1,89	0,96	0,64 - 1,46	1655	10	1,76	0,95 - 3,29	1,28	0,68 - 2,40		
006 Ingenieros y técnicos especialidad no especificada	18853	76	1,11	0,89 - 1,40	0,90	0,71 - 1,14	4599	24	1,16	0,78 - 1,74	0,92	0,61 - 1,39		
007 Topógrafos, agrimensores, cartógrafos	2542	11	1,38	0,76 - 2,49	1,12	0,62 - 2,02	944	5	1,23	0,51 - 2,96	0,95	0,39 - 2,29		
008 Técnicos auxiliares	1227	1					107	0						
009 Trabajo de ingeniería no especificado	446	0					6	0						
011 Químicos	3334	13	1,21	0,70 - 2,09	1,00	0,58 - 1,72	762	6	1,86	0,83 - 4,14	1,46	0,65 - 3,26		
012 Físicos	2623	7	0,85	0,41 - 1,79	0,71	0,34 - 1,49	343	2	1,37	0,34 - 5,48	1,06	0,26 - 4,27		
013 Geólogos, meteorólogos	831	0					279	0						
014 Técnicos y auxiliares de laboratorio	3852	13	1,10	0,64 - 1,90	0,89	0,51 - 1,53	0	0						
019 Trabajo de física y química no especificado	26	1					0	0						
021 Veterinarios	737	6	2,42	1,09 - 5,39	1,94	0,87 - 4,34	501	5	2,56	1,07 - 6,17	2,01	0,83 - 4,85		
022 Biólogos	185	0					38	0						
023 Ingenieros agrónomos	1868	10	1,66	0,89 - 3,09	1,32	0,71 - 2,46	668	7	2,63	1,25 - 5,52	2,02	0,96 - 4,27		
024 Ingenieros de montes	1009	6	2,07	0,93 - 4,62	1,62	0,73 - 3,62	296	2	1,85	0,46 - 7,41	1,38	0,34 - 5,55		
029 Trabajo de biología no especificado	1	0					0	0						
031 Médicos y cirujanos	7682	31	1,17	0,83 - 1,67	0,97	0,68 - 1,38	4535	24	1,28	0,86 - 1,91	1,02	0,67 - 1,53		
032 Dentistas	4208	26	1,81	1,23 - 2,67	1,50	1,02 - 2,21	2776	22	1,93	1,27 - 2,94	1,55	1,01 - 2,37		
039 Trabajo médico no especificado	0	0					0	0						
040 Diplomados en enfermería	202	0					3	0						
041 Comadronas	0	0					0	0						
042 Cuidadores de centros psiquiátricos	4246	8	0,59	0,29 - 1,17	0,47	0,23 - 0,94	2150	5	0,56	0,23 - 1,36	0,43	0,18 - 1,04		
043 Auxiliares de enfermería	1877	3	0,51	0,16 - 1,59	0,41	0,13 - 1,29	74	0						
044 Higienistas dentales	0	0					0	0						
045 Técnicos sanitarios	2443	12	1,34	0,76 - 2,35	1,09	0,62 - 1,92	548	3	1,23	0,40 - 3,82	0,98	0,31 - 3,04		
046 Farmacéuticos	789	5	1,70	0,71 - 4,10	1,41	0,59 - 3,39	463	4	1,87	0,70 - 4,98	1,49	0,56 - 3,98		
047 Fisioterapeutas, técnicos de terapia ocupacional	907	6	2,02	0,91 - 4,49	1,62	0,73 - 3,61	202	4	5,34	2,00 - 14,23	4,21	1,58 - 11,26		
048 Inspectores sanitarios	812	3	1,05	0,34 - 3,26	0,86	0,28 - 2,67	357	0						
049 Trabajo sanitario y de enfermería no especificado	0	0					0	0						
050 Rectores, directores de centros educativos	4196	19	1,21	0,77 - 1,90	0,98	0,62 - 1,54	1119	7	1,45	0,69 - 3,04	1,12	0,53 - 2,37		
051 Profesores universitarios y de escuelas superiores	6884	39	1,82	1,33 - 2,49	1,51	1,10 - 2,08	1124	8	1,54	0,77 - 3,09	1,22	0,60 - 2,45		
052 Profesores de nivel medio	16421	79	1,53	1,23 - 1,92	1,25	1,00 - 1,57	4482	25	1,30	0,88 - 1,93	1,02	0,69 - 1,53		
053 Maestros	8058	37	1,61	1,17 - 2,23	1,29	0,93 - 1,79	4179	28	1,88	1,30 - 2,73	1,48	1,01 - 2,18		
054 Profesores de pintura, música o educación física	6222	18	0,93	0,58 - 1,47	0,75	0,47 - 1,19	2521	12	1,19	0,67 - 2,09	0,92	0,52 - 1,63		
055 Profesores de formación profesional	8029	27	1,01	0,69 - 1,47	0,81	0,55 - 1,18	2423	6	0,61	0,27 - 1,36	0,47	0,21 - 1,05		
056 Profesores de pre-escolar	17	0					0	0						
057 Asesores de métodos educativos	3077	15	1,47	0,88 - 2,44	1,21	0,73 - 2,01	167	0						
058 Otros trabajadores de la educación	372	1					8	0						
059 Trabajo de educación no especificado	78	0					0	0						
061 Sacerdotes, pastores	4845	27	1,70	1,16 - 2,47	1,35	0,92 - 1,99	3378	22	1,75	1,15 - 2,66	1,37	0,89 - 2,11		
068 Otros trabajadores religiosos	172	2	3,24	0,81 - 12,95	2,64	0,66 - 0,56	30	0						
069 Trabajo religioso no especificado	0	0					0	0						
071 Jueces y otros abogados en los tribunales	1741	10	1,67	0,90 - 3,11	1,40	0,75 - 2,61	747	7	1,97	0,94 - 4,13	1,57	0,75 - 3,32		
072 Fiscales y oficiales de policía de rango superior	931	3	0,86	0,28 - 2,68	0,70	0,23 - 2,18	572	2	0,81	0,20 - 3,25	0,63	0,16 - 2,52		

Anexos

Ocupaciones	Cohorte completa						Subcohorte 60-70							
	Pob	Análisis global			Análisis intrasector			Pob	Análisis global			Análisis intrasector		
		C	RR	IC 95%	RR	IC 95%	C		RR	IC 95%	RR	IC 95%		
073 Abogados con práctica privada	1476	9	1,81	0,94 - 3,48	1,51	0,79 - 2,91	949	6	1,68	0,76 - 3,75	1,34	0,60 - 3,01		
074 Asesores jurídicos en empresas y organizaciones	857	6	1,93	0,86 - 4,29	1,63	0,73 - 3,63	195	2	2,17	0,54 - 8,69	1,73	0,43 - 6,95		
078 Otros trabajos de leyes	105	0					6	0						
079 Trabajo de leyes no especificado	7	0					0	0						
081 Escultores, pintores, fotógrafos y artistas comerciales	4044	10	0,71	0,38 - 1,31	0,59	0,32 - 1,10	2064	7	0,85	0,40 - 1,78	0,68	0,32 - 1,43		
082 Diseñadores	1590	3	0,52	0,17 - 1,61	0,44	0,14 - 1,36	446	0						
083 Decoradores	1224	5	1,28	0,53 - 3,07	1,07	0,44 - 2,57	705	4	1,58	0,59 - 4,22	1,27	0,48 - 3,41		
084 Escritores	426	2	1,47	0,37 - 5,89	1,25	0,31 - 5,01	144	1						
085 Periodistas, editores	5910	30	1,52	1,06 - 2,18	1,27	0,89 - 1,83	2644	17	1,61	1,00 - 2,59	1,28	0,79 - 2,08		
086 Actores y similares	753	2	0,79	0,20 - 3,14	0,68	0,17 - 2,71	357	1						
087 Músicos y compositores	2412	14	1,74	1,03 - 2,95	1,45	0,86 - 2,46	1177	12	2,42	1,37 - 4,27	1,96	1,11 - 3,48		
088 Otro trabajo literario y artístico	1139	5	1,27	0,53 - 3,05	1,09	0,45 - 2,63	222	1						
089 Trabajo literario y artístico no especificado	42	0					1	0						
091 Contables, auditores e interventores	4459	18	1,21	0,76 - 1,92	1,00	0,63 - 1,60	1431	8	1,29	0,64 - 2,58	1,03	0,51 - 2,07		
092 Trabajadores sociales	4171	22	1,75	1,15 - 2,66	1,43	0,94 - 2,17	624	6	2,30	1,03 - 5,13	1,81	0,81 - 4,05		
093 Bibliotecarios, archiveros y conservadores de museo	2275	10	1,25	0,67 - 2,32	1,04	0,56 - 1,94	547	8	3,31	1,65 - 6,62	2,65	1,32 - 5,33		
094 Economistas, estadísticos	2354	7	1,06	0,50 - 2,22	0,89	0,42 - 1,87	112	0						
095 Psicólogos	417	2	1,66	0,42 - 6,65	1,38	0,34 - 5,51	57	2	8,84	2,21 - 35,37	7,00	1,75 - 28,09		
096 Jefes de personal	9334	57	1,66	1,28 - 2,15	1,38	1,06 - 1,79	0	0						
097 Analistas de sistemas, programadores	6499	24	1,38	0,93 - 2,06	1,16	0,78 - 1,74	0	0						
098 Otros profesionales, técnicos y similares	730	4	1,69	0,63 - 4,51	1,44	0,54 - 3,85	146	0						
099 Profesionales, técnicos y similares no especificados	6	0					0	0						
101 Altos cargos del gobierno, cámara legislativa y administración	12972	60	1,20	0,93 - 1,55	0,87	0,65 - 1,15	3387	20	1,27	0,82 - 1,98	0,83	0,51 - 1,35		
111 Directores generales de empresa	22807	121	1,37	1,14 - 1,63	1,04	0,83 - 1,30	8604	59	1,61	1,24 - 2,08	1,17	0,82 - 1,68		
118 Otros directores	29964	152	1,38	1,18 - 1,63	1,05	0,85 - 1,31	6698	42	1,40	1,03 - 1,90	0,95	0,65 - 1,38		
119 Otro trabajo administrativo y de economía y el no especificado	6	0					0	0						
201 Contables y cajeros de oficinas	12824	59	1,36	1,05 - 1,76	1,16	0,87 - 1,53	3810	15	0,98	0,59 - 1,63	0,89	0,50 - 1,56		
203 Cajeros de bancos	326	3	2,97	0,96 - 9,21	2,30	0,74 - 7,17	58	1						
204 Cajeros en tiendas y restaurantes	248	0					14	0						
208 Cobradores de deudas	1050	6	1,74	0,78 - 3,88	1,44	0,64 - 3,23	32	0						
209 Trabajo de contable y de oficina no especificado	0	0					0	0						
290 Administrativos, secretarías, tipistas y similares	2821	15	1,58	0,95 - 2,63	1,39	0,83 - 2,33	248	3	2,85	0,92 - 8,85	2,49	0,79 - 7,92		
291 Operadores de ordenador	2331	8	1,17	0,59 - 2,34	1,02	0,51 - 2,06	375	1						
292 Empleados de banca	5326	23	1,43	0,95 - 2,16	1,21	0,79 - 1,85	1253	8	1,68	0,84 - 3,36	1,41	0,68 - 2,95		
293 Empleados de agencias de viajes	1045	2	0,54	0,13 - 2,15	0,46	0,11 - 1,85	389	1						
294 Agentes de transporte y agentes marítimos	4494	33	2,06	1,46 - 2,90	1,79	1,25 - 2,56	1416	13	2,16	1,25 - 3,73	2,01	1,10 - 3,67		
295 Administrador de fincas, almacenes e inmuebles	19910	76	1,00	0,80 - 1,26	0,77	0,60 - 1,00	5150	19	0,82	0,52 - 1,29	0,66	0,39 - 1,11		
296 Tasadores de seguros	3240	20	1,65	1,06 - 2,56	1,48	0,94 - 2,32	911	9	2,22	1,15 - 4,27	1,88	0,92 - 3,82		
297 Empleados en oficinas de seguros nacionales	1089	3	0,83	0,27 - 2,58	0,67	0,21 - 2,09	413	1						
298 Agentes de compras	5016	20	1,17	0,75 - 1,81	0,99	0,63 - 1,55	962	4	0,97	0,36 - 2,59	0,87	0,32 - 2,38		
299 Trabajo de oficina no especificado	24547	83	0,99	0,80 - 1,23	0,78	0,61 - 1,00	1441	2	0,41	0,10 - 1,62	0,35	0,09 - 1,42		
301 Propietarios de negocios de venta al por mayor	5140	21	1,16	0,76 - 1,78	1,00	0,65 - 1,55	1527	6	1,02	0,46 - 2,28	0,88	0,39 -		
302 Propietarios de negocios de venta al por menor (detallistas)	22945	79	1,00	0,80 - 1,25	0,83	0,66 - 1,06	11725	46	1,06	0,79 - 1,41	0,83	0,59 - 1,16		
309 Propietarios no especificados	9	0					0	0						
311 Representantes y agentes de seguros	2427	16	1,78	1,09 - 2,91	1,57	0,95 - 2,58	1038	10	2,22	1,19 - 4,12	2,07	1,09 - 3,91		
312 Agentes de cambio y bolsa y corredores de comercio	1666	5	0,85	0,35 - 2,04	0,73	0,30 - 1,75	357	1						
313 Publicistas	5734	24	1,26	0,84 - 1,88	1,07	0,71 - 1,62	1002	8	1,86	0,93 - 3,73	1,74	0,85 - 3,54		
318 Subastadores	374	1					55	1						
319 Trabajo de venta de bienes y valores	0	0					0	0						
321 Viajantes	15304	69	1,29	1,02 - 1,63	1,13	0,88 - 1,46	4788	25	1,17	0,79 - 1,74	1,07	0,71 - 1,64		
331 Agentes de compra-venta y tratantes	45794	214	1,32	1,15 - 1,52	1,20	1,01 - 1,43	10711	59	1,24	0,96 - 1,60	1,17	0,86 - 1,59		

Ocupaciones	Cohorte completa						Subcohorte 60-70							
	Pob	Análisis global			Análisis intrasector			Pob	Análisis global			Análisis intrasector		
		C	RR	IC 95%	RR	IC 95%	C		RR	IC 95%	RR	IC 95%		
332 Empresarios de tiendas	14761	59	1,14	0,88 - 1,47	0,98	0,75 - 1,29	4692	16	0,87	0,53 - 1,42	0,72	0,43 - 1,20		
333 Empleados de tiendas	22382	68	0,96	0,75 - 1,21	0,80	0,62 - 1,03	7575	25	0,94	0,63 - 1,39	0,79	0,52 - 1,20		
334 Vendedores ambulantes	305	0					46	0						
338 Empleados de gasolineras	7970	20	0,89	0,57 - 1,38	0,76	0,48 - 1,19	2283	12	1,51	0,86 - 2,66	1,30	0,72 - 2,33		
339 Otros trabajos de venta y no especificados	9	0					0	0						
401 Propietarios de empresas agrícolas, hortícolas o forestales	112245	315	0,99	0,87 - 1,12	1,32	1,08 - 1,61	86232	252	1,00	0,86 - 1,16	1,33	1,03 - 1,72		
402 Capataces y supervisores agrícolas	1165	2	0,60	0,15 - 2,41	0,65	0,16 - 2,62	490	1						
403 Capataces y supervisores forestales	6552	16	0,91	0,56 - 1,49	0,98	0,59 - 1,63	3947	11	0,97	0,54 - 1,76	1,10	0,59 - 2,04		
404 Capataces y supervisores hortícolas	2045	8	1,06	0,53 - 2,12	1,23	0,60 - 2,53	758	0						
405 Empresarios ganaderos	742	0					191	0						
406 Criadores de animales de pieles	621	2	1,03	0,26 - 4,13	1,14	0,28 - 4,57	305	1						
407 Propietarios de rebaños de renos	554	0					328	0						
409 Trabajo de dirección en agricultura, horticultura y silvicultura no especificado	0	0					0	0						
411 Agricultores	20879	44	0,82	0,61 - 1,11	0,90	0,66 - 1,23	12626	30	0,91	0,63 - 1,31	0,98	0,67 - 1,42		
412 Horticultores	12742	39	0,88	0,64 - 1,21	1,03	0,71 - 1,51	3901	12	0,73	0,42 - 1,29	0,94	0,48 - 1,86		
413 Ganaderos	2879	2	0,25	0,06 - 0,99	0,27	0,07 - 1,09	1152	1						
414 Trabajadores en granjas de animales de pieles	355	2	1,91	0,48 - 7,64	2,09	0,52 - 8,38	143	0						
415 Pastor de renos	100	0					48	0						
418 Otros trabajos en agricultura, horticultura y ganadería	541	2	1,18	0,30 - 4,73	1,34	0,33 - 5,38	117	2	4,59	1,15 - 18,38	5,34	1,31 - 21,80		
419 Trabajo en agricultura, horticultura y ganadería no especificado	0	0					0	0						
421 Cazadores y cuidadores de caza	133	1					71	1						
431 Pescadores	4635	10	0,67	0,36 - 1,24	0,72	0,38 - 1,35	3591	8	0,65	0,32 - 1,30	0,68	0,34 - 1,39		
432 Criadores de pescado	99	1					30	0						
439 Trabajo de pesca no especificado	1	0					0	0						
441 Trabajadores forestales, madereros, arrastradores, navateros	35185	60	0,72	0,55 - 0,93	0,75	0,57 - 0,99	17764	28	0,67	0,46 - 0,97	0,69	0,46 - 1,04		
501 Mineros, canteros	6260	8	0,47	0,24 - 0,95	0,57	0,22 - 1,45	2472	3	0,39	0,13 - 1,22	0,29	0,06 - 1,44		
502 Perforadores de pozos y sondistas	1227	6	1,82	0,82 - 4,05	3,64	1,35 - 9,82	357	2	1,66	0,42 - 6,66	3,60	0,65 - 20,03		
503 Preparadores de minerales y rocas	688	0					109	0						
504 Otro trabajo de minería y cantería	2583	4	0,64	0,24 - 1,70	0,96	0,31 - 2,92	272	1						
509 Trabajo de minería y cantería no especificado	29	0					0	0						
601 Oficiales navales	3481	15	1,20	0,72 - 1,99	1,26	0,75 - 2,12	1855	8	0,96	0,48 - 1,93	1,06	0,52 - 2,15		
602 Pilotos navales	492	1					392	1						
603 Ingenieros marítimos	1916	5	0,74	0,31 - 1,77	0,76	0,31 - 1,83	747	0						
609 Trabajo de oficial marítimo no especificado	0	0					0	0						
611 Tripulación de barco (cubierta y sala de máquinas)	3558	10	0,93	0,50 - 1,73	0,98	0,52 - 1,83	1355	3	0,64	0,21 - 1,98	0,70	0,22 - 2,18		
621 Pilotos aéreos, oficiales de vuelo e ingenieros aeronáuticos	1080	6	1,68	0,75 - 3,73	1,83	0,82 - 4,11	537	4	1,73	0,65 - 4,61	1,94	0,72 - 5,26		
631 Maquinistas y ayudantes	6265	26	0,98	0,67 - 1,44	1,04	0,70 - 1,55	5257	24	0,99	0,66 - 1,48	1,12	0,73 - 1,72		
632 Ferroviarios	7575	32	1,06	0,75 - 1,50	1,14	0,80 - 1,64	5910	27	1,06	0,72 - 1,55	1,21	0,81 - 1,81		
633 Conductores de vehículos a motor, conductores de tranvías	94028	222	0,77	0,67 - 0,88	0,70	0,58 - 0,84	46253	125	0,74	0,62 - 0,89	0,68	0,53 - 0,87		
634 Conductores de carros de caballos	26	0					3	0						
635 Repartidores	1180	3	0,79	0,26 - 2,46	0,84	0,27 - 2,60	127	2	4,62	1,15 - 18,47	5,16	1,28 - 20,75		
636 Revisores de autobús y tranvía y jefes de tráfico	352	2	1,40	0,35 - 5,62	1,45	0,36 - 5,84	112	0						
639 Trabajo de ferrocarril y carretera no especificado	618	3	1,26	0,40 - 3,89	1,29	0,41 - 4,02	91	0						
641 Jefes portuarios	609	6	2,57	1,15 - 5,71	2,70	1,20 - 6,04	198	2	2,33	0,58 - 9,31	2,59	0,64 - 10,43		
642 Controladores aéreos y jefes de tráfico aéreo	702	2	0,88	0,22 - 3,54	0,94	0,23 - 3,75	203	1						
643 Jefes e inspectores de transporte ferroviario	7221	28	0,95	0,66 - 1,38	1,03	0,70 - 1,51	1567	8	1,16	0,58 - 2,33	1,32	0,65 - 2,68		
644 Supervisores del tráfico de carretera	4510	17	1,05	0,65 - 1,69	1,13	0,69 - 1,83	757	2	0,62	0,16 - 2,49	0,68	0,17 - 2,76		
649 Trabajo no especificado de supervisión de tráfico	0	0					0	0						
651 Oficinas de correos	3764	20	1,49	0,96 - 2,31	1,60	1,02 - 2,51	1306	10	1,83	0,98 - 3,41	2,08	1,10 - 3,91		
652 Oficiales del tráfico de telecomunicaciones	260	0					16	0						
653 Operadores de teléfonos	71	0					4	0						
654 Telefonistas de oficinas	26	0					3	0						

Anexos

Ocupaciones	Cohorte completa						Subcohorte 60-70							
	Pob	Análisis global			Análisis intrasector			Pob	Análisis global			Análisis intrasector		
		C	RR	IC 95%	RR	IC 95%	C		RR	IC 95%	RR	IC 95%		
655 Operadores de telégrafo y radio	787	4	1,43	0,54 - 3,82	1,52	0,57 - 4,07	403	3	1,73	0,56 - 5,36	1,93	0,62 - 6,02		
659 Trabajo no especificado de correos y telecomunicaciones	0	0					0	0						
661 Clasificadores de correo y carteros	10347	45	1,32	0,98 - 1,76	1,45	1,07 - 1,97	6092	28	1,20	0,83 - 1,75	1,38	0,93 - 2,04		
662 Mensajeros	6896	25	1,00	0,68 - 1,49	1,05	0,70 - 1,58	1083	5	1,17	0,49 - 2,81	1,29	0,53 - 3,14		
669 Trabajo no especificado de distribución de correo y mensajería	0	0					0	0						
671 Fareros, escluseros y operarios de transporte marítimo	794	7	2,57	1,23 - 5,40	2,85	1,35 - 6,01	321	3	2,46	0,79 - 7,64	2,74	0,88 - 8,60		
678 Guardavías	1308	4	1,04	0,39 - 2,77	1,18	0,44 - 3,17	203	1						
699 Trabajo de transporte y comunicaciones no identificable	1266	5	1,06	0,44 - 2,54	1,12	0,47 - 2,71	76	0						
701 Hilanderos, tejedores, y teñidores	5849	27	1,16	0,80 - 1,70	1,37	0,94 - 2,01	3474	19	1,23	0,78 - 1,94	1,40	0,89 - 2,22		
711 Sastres y modistas	1872	6	0,85	0,38 - 1,90	1,03	0,46 - 2,30	1396	4	0,72	0,27 - 1,91	0,84	0,32 - 2,25		
712 Peleteros	828	9	2,86	1,49 - 5,49	3,49	1,81 - 6,73	586	7	2,86	1,36 - 6,01	3,41	1,62 - 7,18		
713 Sombrereros	101	1					49	1						
714 Tapiceros	4585	15	0,95	0,57 - 1,57	1,14	0,69 - 1,90	2614	11	1,05	0,58 - 1,90	1,24	0,68 - 2,25		
715 Diseñadores y cortadores de patrones	1600	11	1,72	0,95 - 3,11	2,05	1,13 - 3,71	889	6	1,49	0,67 - 3,32	1,70	0,76 - 3,80		
716 Confeccionistas industriales	561	1					123	0						
718 Otros trabajos de costura	613	2	0,87	0,22 - 3,49	1,04	0,26 - 4,17	126	1						
719 Trabajo de costura no especificado	233	1					45	0						
721 Zapateros y reparadores de calzado	1635	5	0,90	0,37 - 2,16	1,08	0,45 - 2,61	1246	5	1,12	0,46 - 2,68	1,31	0,55 - 3,16		
722 Cortadores, armadores, acabadores y cosedores de calzado	1380	3	0,66	0,21 - 2,04	0,78	0,25 - 2,41	881	2	0,63	0,16 - 2,51	0,74	0,19 - 2,98		
726 Fabricantes de productos de cuero	921	5	1,46	0,61 - 3,51	1,74	0,72 - 4,19	470	4	2,13	0,80 - 5,68	2,48	0,93 - 6,62		
729 Trabajo de cuero y zapatería no especificado	1	0					0	0						
731 Trabajadores en hornos metalúrgicos	6928	16	0,83	0,50 - 1,35	1,01	0,62 - 1,66	2034	7	1,07	0,51 - 2,24	1,32	0,62 - 2,78		
732 Templadores, cementadores y normalizadores de metales	1640	5	0,97	0,41 - 2,34	1,18	0,49 - 2,85	586	0						
733 Laminadores de metales	4041	12	1,11	0,63 - 1,95	1,37	0,77 - 2,42	1182	5	1,37	0,57 - 3,30	1,72	0,71 - 4,16		
735 Herreros y forjadores	6138	22	1,12	0,74 - 1,71	1,32	0,87 - 2,01	3024	11	1,04	0,58 - 1,88	1,20	0,66 - 2,18		
736 Coladores y moldeadores del metal	5660	7	0,35	0,17 - 0,74	0,41	0,20 - 0,87	2783	2	0,18	0,04 - 0,71	0,21	0,05 - 0,83		
737 Trefiladores de metales	1954	4	0,71	0,27 - 1,90	0,85	0,32 - 2,26	424	1						
738 Otro trabajo del procesamiento del metal	2668	10	1,25	0,67 - 2,32	1,51	0,81 - 2,82	521	3	1,72	0,55 - 5,33	2,11	0,68 - 6,56		
739 Trabajo no especificado del procesamiento del metal	79	0					0	0						
741 Fabricantes de aparatos de precisión	5581	17	0,90	0,56 - 1,44	1,11	0,69 - 1,79	1477	6	1,02	0,46 - 2,28	1,26	0,56 - 2,81		
742 Relojeros	1601	5	0,94	0,39 - 2,25	1,14	0,47 - 2,74	1309	5	1,06	0,44 - 2,55	1,27	0,53 - 3,05		
743 Ópticos	1014	5	1,50	0,62 - 3,60	1,85	0,77 - 4,46	601	1						
744 Técnicos dentales	1473	6	1,19	0,54 - 2,65	1,47	0,66 - 3,27	1169	6	1,35	0,61 - 3,02	1,63	0,73 - 3,63		
745 Plateros	1463	4	0,80	0,30 - 2,14	0,99	0,37 - 2,64	1047	3	0,78	0,25 - 2,41	0,93	0,30 - 2,90		
749 Trabajo no especificado de aparatos de precisión	9	0					0	0						
750 Fabricantes y operadores de máquinas herramientas	59188	142	0,70	0,59 - 0,82	0,84	0,71 - 0,99	24017	65	0,67	0,52 - 0,85	0,79	0,62 - 1,02		
751 Ajustadores y montadores de maquinaria	18035	45	0,74	0,55 - 0,99	0,90	0,67 - 1,21	3539	7	0,46	0,22 - 0,97	0,55	0,26 - 1,16		
752 Reparadores de maquinaria	57354	135	0,74	0,63 - 0,88	0,89	0,75 - 1,06	24224	64	0,74	0,58 - 0,95	0,87	0,68 - 1,12		
753 Chapistas	14161	39	0,86	0,63 - 1,18	1,04	0,76 - 1,42	6767	30	1,19	0,83 - 1,71	1,42	0,99 - 2,05		
754 Fontaneros	19845	45	0,70	0,52 - 0,93	0,83	0,62 - 1,12	11974	31	0,71	0,50 - 1,01	0,84	0,58 - 1,19		
755 Soldadores y cortadores con llama	24366	63	0,84	0,66 - 1,08	1,01	0,79 - 1,30	10013	30	0,78	0,54 - 1,12	0,92	0,64 - 1,32		
756 Forjadores y ajustadores de metales de la construcción	7060	20	0,76	0,49 - 1,18	0,92	0,59 - 1,43	2405	8	0,72	0,36 - 1,44	0,82	0,41 - 1,64		
757 Galvanizadores y recubridores de metales	1993	3	0,44	0,14 - 1,37	0,53	0,17 - 1,64	635	0						
758 Otro trabajo de maquinaria y construcción con metal	15453	39	0,73	0,53 - 1,00	0,88	0,64 - 1,20	3519	13	0,90	0,52 - 1,55	1,08	0,62 - 1,86		
759 Trabajo de maquinaria y construcción con metal no especificado	406	1					7	0						
761 Ensambladores e instaladores de líneas eléctricas	37599	129	1,13	0,95 - 1,34	1,37	1,15 - 1,64	21599	92	1,24	1,01 - 1,52	1,50	1,21 - 1,86		
764 Montadores y reparadores de radio y televisión	7654	16	0,70	0,43 - 1,14	0,85	0,52 - 1,38	2080	4	0,55	0,21 - 1,47	0,66	0,25 - 1,75		
765 Operadores de radio y televisión	0	0					0	0						
766 Instaladores y reparadores de teléfono y telégrafo	5268	20	1,28	0,83 - 1,99	1,56	1,00 - 2,42	473	2	1,08	0,27 - 4,33	1,30	0,32 - 5,20		

Ocupaciones	Cohorte completa						Subcohorte 60-70							
	Pob	Análisis global			Análisis intrasector			Pob	Análisis global			Análisis intrasector		
		C	RR	IC 95%	RR	IC 95%	C		RR	IC 95%	RR	IC 95%		
767 Trabajadores del tendido eléctrico	8736	18	0,76	0,48 - 1,21	0,88	0,56 - 1,41	2474	7	0,85	0,41 - 1,79	0,98	0,46 - 2,06		
768 Otro trabajo eléctrico y electrónico	4658	13	0,88	0,51 - 1,52	1,08	0,63 - 1,87	713	2	0,75	0,19 - 3,01	0,92	0,23 - 3,69		
769 Trabajo eléctrico y electrónico no especificado	43	0					0	0						
771 Carpinteros de la construcción	54446	130	0,75	0,63 - 0,89	0,86	0,72 - 1,03	24811	64	0,71	0,56 - 0,91	0,82	0,63 - 1,06		
772 Ebanistas	30282	94	0,95	0,77 - 1,16	1,09	0,88 - 1,34	14025	58	1,12	0,87 - 1,46	1,30	0,99 - 1,70		
773 Fabricantes chapas, tableros de conglomerado y similares	0	0					0	0						
774 Operadores de máquinas de labrar madera	7030	23	1,18	0,78 - 1,78	1,29	0,86 - 1,95	1253	2	0,53	0,13 - 2,13	0,60	0,15 - 2,40		
778 Otro trabajo de la madera	7144	19	0,88	0,56 - 1,38	1,00	0,63 - 1,57	1739	5	0,80	0,33 - 1,93	0,93	0,38 - 2,23		
779 Trabajo de la madera no especificado	7665	11	0,52	0,29 - 0,94	0,56	0,31 - 1,02	1236	3	0,89	0,29 - 2,77	0,99	0,32 - 3,07		
781 Pintores	23935	73	0,90	0,71 - 1,13	1,07	0,85 - 1,36	18006	56	0,83	0,64 - 1,09	0,98	0,75 - 1,28		
782 Pintores de spray industrial	6168	18	0,90	0,57 - 1,43	1,07	0,68 - 1,71	2531	7	0,75	0,36 - 1,57	0,88	0,42 - 1,86		
789 Trabajo de pintor no especificado	2	0					0	0						
791 Albañiles fumistas (ladrillo)	12095	39	0,94	0,69 - 1,29	1,11	0,81 - 1,53	8305	29	0,91	0,63 - 1,31	1,06	0,73 - 1,53		
792 Albañiles mamposteros (piedra)	192	1					55	1						
793 Trabajadores del cemento y la construcción	45161	119	0,78	0,65 - 0,94	0,93	0,77 - 1,11	17835	41	0,58	0,43 - 0,79	0,68	0,50 - 0,93		
794 Aisladores	1490	5	1,06	0,44 - 2,56	1,29	0,54 - 3,11	610	4	1,76	0,66 - 4,69	2,10	0,79 - 5,60		
795 Cristaleros y vidrieros	2489	5	0,64	0,27 - 1,54	0,79	0,33 - 1,89	1530	4	0,74	0,28 - 1,97	0,89	0,33 - 2,37		
797 Buzos y colocadores de tubos y conducciones	0	0					0	0						
798 Otro trabajo del ladrillo y cemento	8298	27	1,01	0,69 - 1,47	1,20	0,82 - 1,75	1297	6	1,07	0,48 - 2,39	1,25	0,56 - 2,80		
799 Trabajo no especificado de la construcción	11	0					0	0						
801 Tipógrafos, litógrafos	17432	69	1,12	0,88 - 1,42	1,40	1,10 - 1,78	11959	52	1,12	0,85 - 1,47	1,37	1,03 - 1,81		
806 Encuademadores	1968	4	0,54	0,20 - 1,45	0,67	0,25 - 1,79	941	3	0,76	0,24 - 2,36	0,92	0,30 - 2,85		
808 Otro trabajo de imprenta	428	1					42	0						
809 Trabajo de imprenta no especificado	10	0					0	0						
811 Sopladores, moldeadores y cortadores de vidrio	1267	6	1,41	0,63 - 3,15	1,55	0,69 - 3,45	686	2	0,84	0,21 - 3,34	0,90	0,22 - 3,60		
812 Alfareros y ceramistas	886	3	0,94	0,30 - 2,93	1,10	0,35 - 3,41	267	2	1,77	0,44 - 7,10	2,06	0,51 - 8,24		
813 Trabajadores de hornos de vidrio y cerámica	617	4	1,84	0,69 - 4,90	2,10	0,79 - 5,60	168	2	3,20	0,80 - 12,80	3,64	0,91 - 14,57		
814 Pintores y decoradores de vidrio, cerámica y porcelana	174	0					87	0						
818 Otro trabajo de vidrio, alfarería y cerámica	528	2	1,03	0,26 - 4,12	1,18	0,30 - 4,73	145	1						
819 Trabajo de vidrio, alfarería y cerámica no especificado	1833	12	2,07	1,18 - 3,66	2,31	1,31 - 4,09	379	4	3,24	1,21 - 8,65	3,59	1,34 - 9,62		
821 Trabajadores de molinos de grano y almazaras	1421	1					695	0						
822 Panaderos y obradores	9002	27	0,85	0,58 - 1,24	1,04	0,71 - 1,52	7280	20	0,72	0,46 - 1,11	0,85	0,54 - 1,32		
823 Fabricantes de chocolate y repostería	490	1					143	1						
824 Trabajadores en plantas de destilación y elaboración de bebidas	1444	1					439	1						
825 Enlatadores	1381	3	0,58	0,19 - 1,81	0,65	0,21 - 2,03	350	1						
826 Carniceros y preparadores de la carne	7659	20	0,75	0,48 - 1,16	0,91	0,59 - 1,41	3581	13	0,93	0,54 - 1,60	1,11	0,64 - 1,91		
827 Trabajadores de productos lácteos	2657	10	1,05	0,56 - 1,95	1,23	0,66 - 2,29	1608	8	1,24	0,62 - 2,49	1,45	0,72 - 2,90		
828 Otros trabajos del procesamiento de alimentos	722	3	1,13	0,36 - 3,50	1,34	0,43 - 4,17	84	0						
829 Trabajo del procesamiento de alimentos no especificado	21	0					0	0						
831 Preparadores de productos químicos	3759	11	0,85	0,47 - 1,54	1,01	0,56 - 1,83	862	4	1,18	0,44 - 3,15	1,42	0,53 - 3,78		
834 Preparadores de pasta de papel	5448	8	0,56	0,28 - 1,13	0,66	0,33 - 1,31	1690	2	0,41	0,10 - 1,64	0,48	0,12 - 1,94		
836 Fabricantes de papel y cartón	8099	21	0,83	0,54 - 1,27	0,96	0,63 - 1,48	2871	9	0,89	0,46 - 1,70	1,03	0,53 - 1,98		
838 Otros trabajos químicos y del procesamiento de la celulosa	847	3	0,98	0,31 - 3,03	1,16	0,37 - 3,61	113	0						
839 Trabajo químico y del procesamiento de la celulosa no especificado	2951	8	0,78	0,39 - 1,55	0,91	0,45 - 1,82	432	0						
841 Trabajadores del tabaco	112	0					48	0						
850 Cesteros	119	0					78	0						
851 Trabajadores de productos de caucho	4490	10	0,63	0,34 - 1,17	0,75	0,40 - 1,40	1910	5	0,63	0,26 - 1,52	0,73	0,30 - 1,77		
852 Trabajadores de productos de plástico	5753	11	0,58	0,32 - 1,05	0,68	0,37 - 1,22	690	1						
853 Curtidores y preparadores de pieles	889	6	1,74	0,78 - 3,88	2,04	0,91 - 4,55	473	5	2,32	0,96 - 5,58	2,65	1,09 - 6,41		
854 Trabajadores de laboratorios de fotografía	424	0					55	0						
855 Fabricantes y afinadores de instrumentos musicales	537	3	1,61	0,52 - 5,00	1,94	0,63 - 6,03	280	1						
856 Cortadores y talladores de piedra	1945	7	1,07	0,51 - 2,25	1,19	0,56 - 2,49	924	4	1,19	0,45 - 3,17	1,30	0,49 - 3,49		

Anexos

Ocupaciones	Cohorte completa						Subcohorte 60-70							
	Pob	Análisis global			Análisis intrasector			Pob	Análisis global			Análisis intrasector		
		C	RR	IC 95%	RR	IC 95%	C		RR	IC 95%	RR	IC 95%		
857 Fabricantes de productos de papel y cartón	2083	4	0,54	0,20 - 1,44	0,64	0,24 - 1,70	424	0						
858 Otros trabajos de producción y similares	9362	25	0,83	0,56 - 1,22	0,96	0,64 - 1,42	2037	2	0,26	0,06 - 1,03	0,30	0,07 - 1,18		
859 Trabajos de producción y similares no especificados	0	0					0	0						
861 Trabajadores manuales no especializados	33161	74	0,71	0,56 - 0,89	0,83	0,65 - 1,04	8315	21	0,69	0,45 - 1,07	0,80	0,52 - 1,23		
871 Operarios de maquinaria fija y de instalaciones similares	6219	12	0,55	0,31 - 0,98	0,66	0,37 - 1,16	1550	2	0,32	0,08 - 1,27	0,38	0,09 - 1,50		
872 Operarios de grúas y montacargas	7488	25	1,06	0,72 - 1,57	1,29	0,87 - 1,91	2037	9	1,10	0,57 - 2,11	1,30	0,68 - 2,52		
873 Montadores de maquinaria	206	0					60	0						
874 Operarios de maquinaria de la construcción	18025	46	0,97	0,72 - 1,29	1,13	0,84 - 1,51	4808	15	0,98	0,59 - 1,62	1,13	0,68 - 1,89		
875 Operarios de camiones y vagones transportadores	17269	64	1,21	0,95 - 1,55	1,44	1,12 - 1,84	2970	16	1,46	0,89 - 2,39	1,72	1,05 - 2,82		
876 Mecánicos	1638	2	0,38	0,10 - 1,53	0,46	0,12 - 1,85	285	0						
879 Trabajo no especificado de supervisión y manejo de material	9	0					0	0						
881 Empaquetadores, embaladores	5059	12	0,69	0,39 - 1,21	0,82	0,46 - 1,44	807	0						
882 Estibadores	6547	15	0,67	0,41 - 1,12	0,80	0,48 - 1,33	2351	7	0,74	0,35 - 1,56	0,86	0,41 - 1,82		
883 Almacenistas	41908	122	0,80	0,67 - 0,96	0,97	0,81 - 1,16	11988	41	0,83	0,61 - 1,13	0,98	0,72 - 1,34		
888 Porteadores de muebles y trabajadores de mudanzas	188	2	2,71	0,68 - 10,85	3,36	0,84 - 3,45	5	0						
889 Trabajo de empaquetado, manejo y almacenamiento no especificado	2	0					0	0						
899 Trabajo de manufacturación no especificado	29	0					0	0						
901 Bomberos	3877	15	1,17	0,70 - 1,93	1,07	0,64 - 1,79	1990	8	0,91	0,46 - 1,83	0,73	0,36 - 1,49		
902 Policías	12143	46	1,16	0,87 - 1,55	1,08	0,80 - 1,48	7425	38	1,24	0,90 - 1,71	1,02	0,71 - 1,45		
903 Oficiales de aduana	2255	12	1,39	0,79 - 2,44	1,32	0,74 - 2,35	1643	8	1,10	0,55 - 2,21	0,91	0,45 - 1,85		
904 Oficiales de prisiones y reformatorios	2658	18	2,16	1,36 - 3,43	2,00	1,24 - 3,22	835	4	1,25	0,47 - 3,34	1,01	0,37 - 2,72		
908 Otro trabajo de servicios de protección civil	7843	24	0,88	0,59 - 1,31	0,80	0,53 - 1,21	1226	5	0,99	0,41 - 2,39	0,81	0,34 - 1,98		
909 Trabajo de servicios de protección civil no especificado	0	0					0	0						
911 Supervisores de cocina industrial	3221	18	1,62	1,02 - 2,57	1,53	0,95 - 2,46	737	8	2,59	1,29 - 5,19	2,25	1,11 - 4,56		
912 Cocineros	1558	1					599	0						
913 Ayudantes de cocina	487	2	1,16	0,29 - 4,65	1,14	0,28 - 4,60	43	1						
914 Niñeras	209	0					3	0						
915 Empleados del servicio doméstico	117	0					0	0						
916 Recepcionistas de hotel	717	1					236	0						
917 Azafatas y personal de vuelo	554	2	1,03	0,26 - 4,12	1,02	0,25 - 4,11	249	2	1,97	0,49 - 7,87	1,74	0,43 - 7,04		
918 Otros trabajos domésticos y similares	3	0					0	0						
919 Trabajo doméstico y similares no especificado	4	0					0	0						
921 Camareros	2461	9	1,04	0,54 - 2,00	1,05	0,54 - 2,04	1163	7	1,45	0,69 - 3,06	1,36	0,64 - 2,92		
931 Trabajadores de mantenimiento de edificios	22333	77	0,97	0,78 - 1,22	0,85	0,66 - 1,09	5328	28	1,33	0,92 - 1,93	1,06	0,71 - 1,59		
932 Limpiadores	5092	11	0,62	0,35 - 1,13	0,57	0,31 - 1,04	702	3	0,98	0,32 - 3,04	0,85	0,27 - 2,65		
933 Deshollinadores	1662	6	1,23	0,55 - 2,74	1,09	0,48 - 2,43	1270	6	1,45	0,65 - 3,23	1,11	0,49 - 2,51		
939 Trabajo de cuidado y limpieza de edificios no especificado	0	0					0	0						
941 Peluqueros, esteticistas	4805	22	1,26	0,83 - 1,92	1,15	0,75 - 1,77	4307	20	1,18	0,76 - 1,83	0,92	0,58 - 1,46		
942 Encargados de baños	312	2	1,89	0,47 - 7,56	1,73	0,43 - 6,94	123	2	3,65	0,91 - 14,61	3,02	0,75 - 12,15		
943 Trabajadores en lavanderías y secadoras de ropa	1919	6	0,85	0,38 - 1,89	0,77	0,35 - 1,74	882	3	0,82	0,26 - 2,55	0,65	0,21 - 2,04		
944 Planchadores	953	4	1,00	0,38 - 2,68	0,89	0,33 - 2,39	640	4	1,34	0,50 - 3,58	1,04	0,38 - 2,82		
945 Entrenadores deportivos y de caballos	988	5	1,65	0,68 - 3,96	1,55	0,64 - 3,75	213	2	2,37	0,59 - 9,49	2,07	0,51 - 8,36		
946 Fotógrafos	3144	11	1,07	0,59 - 1,94	1,03	0,57 - 1,88	1710	7	1,10	0,52 - 2,31	0,92	0,43 - 1,96		
947 Trabajadores de funeraria	472	0					174	0						
948 Otros trabajos de servicios	1272						302							
949 Trabajo de servicios no especificados		0					0							
981 Miembros de las fuerzas armadas	14415	68	1,41	1,11 - 1,79	1,33	1,02 - 1,74	9312	48	1,28	0,96 - 1,71	1,02	0,74 - 1,42		
999 Trabajadores no clasificables	2795	4	0,45	0,17 - 1,19	0,45	0,17 - 1,21	4	0						

8.5 Anexo V: Riesgos por ocupación en mujeres para el total de casos tomando como referencia la cohorte completa

Ocupaciones	Cohorte completa						Subcohorte 60-70					
	Pob	C	Análisis global		Análisis intrasector		Pob	C	Análisis global		Análisis intrasector	
			RR	IC 95%	RR	IC 95%			RR	IC 95%	RR	IC 95%
001 Arquitectas, ingenieras construccion	1151	4	1,12	0,42 - 3,00	1,03	0,38 - 2,74	141	0				
002 Ingenieras electronica y telecom,	564	1					20	0				
003 Ingenieras mecanicas	693	2	0,89	0,22 - 3,58	0,82	0,20 - 3,27	33	0				
004 Ingenieras quimicas	485	1					30	0				
005 Ingenieras metalurgicas y de minas	9	0					0	0				
006 Ingenieras no especializadas	837	2	0,69	0,17 - 2,77	0,63	0,16 - 2,54	72	0				
007 Topografas, agrimensoras, cartografas	27	1					0	0				
008 Tecnicas auxiliares	4499	11	0,78	0,43 - 1,41	0,70	0,39 - 1,28	1336	3	0,69	0,22 - 2,15	0,65	0,21 - 2,03
009 Trabajo de ingenieria n,e,	37	0					0	0				
011 Quimicas	903	4	1,46	0,55 - 3,90	1,33	0,50 - 3,56	123	2	4,40	1,10 - 17,64	4,23	1,05 - 17,03
012 Fisicas	99	0					4	0				
013 Geologas, meterologas	154	0					18	0				
014 Tecnicas y auxiliares de laboratorio	4290	12	0,88	0,50 - 1,55	0,79	0,45 - 1,40	0	0				
019 Trabajo de fisica y quimica n,e,	3	0					0	0				
021 Veterinarias	58	0					24	0				
022 Biologas	55	0					8	0				
023 Agronomos	267	1					44	0				
024 Ingenieras de montes	8	0					0	0				
031 Medicas y cirujanos	1661	2	0,38	0,10 - 1,53	0,35	0,09 - 1,39	712	0				
032 Dentistas	1571	7	1,40	0,67 - 2,94	1,28	0,61 - 2,69	842	2	0,63	0,16 - 2,53	0,59	0,15 - 2,36
040 Diplomadas en enfermeria	27199	103	1,21	0,99 - 1,47	1,11	0,90 - 1,36	10297	44	1,20	0,88 - 1,62	1,12	0,81 - 1,54
041 Comadronas	1490	7	1,51	0,72 - 3,17	1,37	0,65 - 2,87	606	4	1,84	0,69 - 4,91	1,68	0,63 - 4,52
042 Cuidadoras de centros psiquiatricas	7443	23	0,94	0,62 - 1,41	0,85	0,56 - 1,28	2373	8	0,90	0,45 - 1,81	0,84	0,42 - 1,70
043 Auxiliares de enfermeria	73967	215	0,89	0,77 - 1,02	0,74	0,63 - 0,87	16456	38	0,64	0,46 - 0,89	0,54	0,38 - 0,76
044 Higienistas dentales	5670	32	1,71	1,21 - 2,42	1,57	1,10 - 2,23	2592	10	1,15	0,62 - 2,15	1,07	0,57 - 2,01
045 Tecnicas sanitarias	4716	21	1,36	0,89 - 2,09	1,24	0,81 - 1,92	705	2	0,80	0,20 - 3,19	0,75	0,19 - 3,02
046 Farmaceuticas	2601	10	1,27	0,68 - 2,36	1,15	0,62 - 2,15	951	4	1,18	0,44 - 3,15	1,10	0,41 - 2,94
047 Fisioterapeutas, terapia ocupacional	5731	16	0,88	0,54 - 1,44	0,80	0,49 - 1,31	1144	7	1,84	0,87 - 3,87	1,72	0,81 - 3,65
048 Inspectoras sanitarias	101	0					12	0				
050 Rectoras, directoras de centros	555	7	3,77	1,79 - 7,91	3,44	1,63 - 7,24	83	2	6,37	1,59 - 25,52	5,85	1,45 - 23,53
051 Prof. Universidad y escuela superior	1711	9	1,74	0,90 - 3,35	1,60	0,83 - 3,09	92	1				
052 Profesoras de nivel medio	14009	63	1,49	1,16 - 1,91	1,37	1,06 - 1,77	3466	17	1,35	0,84 - 2,19	1,27	0,78 - 2,09
053 Maestras	29239	129	1,48	1,24 - 1,76	1,38	1,14 - 1,67	14972	69	1,40	1,09 - 1,79	1,32	0,99 - 1,74
054 Profesoras pintura, musica gimnasia	10322	29	0,91	0,63 - 1,32	0,82	0,57 - 1,19	3660	15	1,16	0,70 - 1,94	1,07	0,64 - 1,80
055 Profesoras de formacion profesional	3882	8	0,65	0,33 - 1,31	0,59	0,29 - 1,18	562	1				
056 Profesoras de pre-escolar	6805	28	1,33	0,91 - 1,92	1,21	0,83 - 1,76	1185	8	1,88	0,94 - 3,79	1,80	0,89 - 3,66
057 Asesoras de metodos educativos	1428	9	1,98	1,03 - 3,81	1,81	0,94 - 3,49	84	0				
058 Otras trabajadoras de la educacion	1280	5	1,22	0,51 - 2,94	1,11	0,46 - 2,67	26	0				
059 Trabajo de educacion no especificado	323	1					0	0				
061 Sacerdotes, pastoras	819	5	2,00	0,83 - 4,81	1,81	0,75 - 4,35	331	3	2,61	0,84 - 8,10	2,33	0,74 - 7,27
068 Otras trabajadoras religiosos	551	1					144	0				
071 Jueces y otras abogadas tribunales	231	0					45	0				
072 Fiscales y oficiales sup, De policia	43	0					10	0				
073 Abogadas con practica privada	87	0					47	0				
074 Asesoras juridicas en empresas	82	0					12	0				
078 Otras trabajos de leyes	129	0					1	0				
079 Trabajo de leyes no especificado	1	0					0	0				
081 Escultora pintora y fotografa comercial	1187	2	0,53	0,13 - 2,11	0,48	0,12 - 1,93	377	1				
082 Diseñadoras	1078	2	0,57	0,14 - 2,28	0,52	0,13 - 2,09	189	0				
083 Decoradoras	439	0					143	0				
084 Escritoras	163	3	6,28	2,02 - 19,49	5,73	1,84 - 17,83	34	0				
085 Periodistas, editoras	2474	9	1,16	0,60 - 2,24	1,06	0,55 - 2,05	539	3	1,60	0,52 - 4,99	1,52	0,49 - 4,78
086 Actrices y similares	932	5	1,71	0,71 - 4,12	1,58	0,65 - 3,81	358	0				
087 Musicas y compositoras	582	1					103	0				
088 Otro trabajo literario y artistico	469	1					47	0				
089 Trabajo literario yartistico n,e,	21	0					1	0				
091 Contables, auditoras e interventoras	640	4	1,97	0,74 - 5,24	1,80	0,67 - 4,80	52	1				
092 Trabajadoras sociales	9190	23	0,80	0,53 - 1,20	0,72	0,47 - 1,08	1818	7	1,06	0,50 - 2,22	0,96	0,45 - 2,03
093 Bibliotecarias, archiveras, museos	4703	17	1,15	0,72 - 1,86	1,05	0,65 - 1,70	949	7	2,09	0,99 - 4,41	2,02	0,95 - 4,29
094 Economistas, estadísticas	392	0					13	0				
095 Psicologas	1167	5	1,50	0,62 - 3,59	1,36	0,57 - 3,29	117	1				
096 Jefes de personal	2673	9	1,04	0,54 - 2,00	0,94	0,49 - 1,82	0	0				

Anexos

Ocupaciones	Cohorte completa						Subcohorte 60-70							
	Pob	Análisis global			Análisis intrasector			Pob	Análisis global			Análisis intrasector		
		C	RR	IC 95%	RR	IC 95%	C		RR	IC 95%	RR	IC 95%		
097 Analistas de sistemas, programadoras	781	2	0,86	0,21 - 3,44	0,78	0,19 - 3,12	0	0						
098 Otras profesionales y técnicas	1339	6	1,40	0,63 - 3,13	1,28	0,57 - 2,86	67	0						
099 Profesionales y técnicas n.e,	7	0					0	0						
101 Altos cargos gobierno-administración	4306	16	1,14	0,70 - 1,87	1,17	0,62 - 2,24	453	0						
111 Directoras generales de empresa	927	5	1,68	0,70 - 4,04	1,71	0,67 - 4,40	162	0						
118 Otras directoras,	6321	18	0,87	0,55 - 1,38	0,71	0,38 - 1,33	493	2	1,06	0,27 - 4,26				
119 Otro trabajo administrativo y el n.e,	3	0					8821	0						
201 Contables y cajeras de oficinas	36479	143	1,19	1,01 - 1,41	1,07	0,90 - 1,29	519	36	1,11	0,80 - 1,56	0,92	0,63 - 1,33		
203 Cajeras de bancos	3360	20	1,84	1,19 - 2,86	1,68	1,08 - 2,63	1726	2	1,05	0,26 - 4,19	0,91	0,22 - 3,68		
204 Cajeras en tiendas y restaurantes	14095	43	0,95	0,70 - 1,28	0,85	0,63 - 1,16	3	5	0,83	0,34 - 2,00	0,70	0,29 - 1,70		
208 Cobradoras de deudas	179	1					13689	0						
290 Secretarias, tipistas y similares	51916	212	1,27	1,11 - 1,46	1,17	1,00 - 1,37	1190	62	1,34	1,03 - 1,74	1,16	0,84 - 1,60		
291 Operadoras de ordenador	7304	24	1,03	0,69 - 1,55	0,93	0,62 - 1,39	1229	4	1,03	0,38 - 2,75	0,86	0,32 - 2,32		
292 Empleadas de banca	7666	28	1,11	0,76 - 1,61	1,00	0,68 - 1,45	149	7	1,65	0,78 - 3,47	1,41	0,66 - 3,01		
293 Empleadas de agencias de viajes	803	3	1,14	0,37 - 3,53	1,01	0,33 - 3,14	14	0						
294 Agentes de transporte marítimos	362	1					84	0						
295 Administradoras de fincas e inmuebles	1262	2	0,47	0,12 - 1,88	0,42	0,10 - 1,67	1189	0						
296 Tasadoras de seguros	3764	13	1,04	0,60 - 1,80	0,92	0,53 - 1,60	434	5	1,15	0,48 - 2,79	0,94	0,38 - 2,29		
297 Empleadas oficinas seguros públicas	3210	5	0,48	0,20 - 1,16	0,44	0,18 - 1,05	122	1						
298 Agentes de compras	697	2	0,87	0,22 - 3,46	0,78	0,19 - 3,11	10127	1						
299 Trabajo de oficina no especificado	88056	302	1,04	0,93 - 1,17	0,90	0,78 - 1,04	20	38	1,15	0,83 - 1,60	0,99	0,69 - 1,44		
301 Propietarias negocios venta por mayor	239	0					3644	0						
302 Propietarias negocios venta por menor	10318	30	0,93	0,65 - 1,33	0,89	0,61 - 1,29	16	13	1,10	0,64 - 1,90	1,15	0,65 - 2,03		
311 Representantes y agentes de seguros	154	1					26	1						
312 Agentes de cambio, bolsa comercio	218	0					74	0						
313 Publicistas	913	0					1	0						
318 Subastadoras	47	0					47	0						
321 Viajantes	546	0					360	0						
331 Agentes de compra-venta y tratantes	6170	20	0,97	0,62 - 1,50	0,98	0,62 - 1,53	1256	1						
332 Empresarias de tiendas	6235	25	1,19	0,80 - 1,76	1,20	0,80 - 1,80	36769	1						
333 Empleadas de tiendas	111249	381	1,03	0,92 - 1,14	1,08	0,85 - 1,37	1	130	0,99	0,83 - 1,20	1,17	0,69 - 1,97		
334 Vendedoras ambulantes	31	0					83	0						
338 Empleadas de gasolineras	3034	10	1,03	0,55 - 1,91	1,02	0,55 - 1,92	0	0						
339 Otros trabajos de venta y el n.e,	4	0					1116	0						
401 Empresarias agrícolas o forestales	4247	10	0,85	0,45 - 1,58	0,82	0,44 - 1,56	1	3	0,90	0,29 - 2,82	1,05	0,30 - 3,66		
402 Capataces y supervisoras agrícolas	28	0					0	0						
403 Capataces y supervisoras forestales	124	1					5	0						
404 Capataces y supervisoras hortícolas	63	0					17	0						
405 Empresarias ganaderas	215	0					2	0						
406 Criadoras de animales de pieles	34	0					1	0						
407 Propietarias de rebanos de renos	6	0					3470	0						
411 Agricultoras	37314	107	0,91	0,74 - 1,11	0,75	0,54 - 1,03	969	12	0,91	0,50 - 1,64	1,48	0,52 - 4,18		
412 Horticultoras	5467	30	1,60	1,11 - 2,29	1,73	1,10 - 2,74	245	6	1,57	0,70 - 3,51	0,62	0,17 - 2,24		
413 Ganaderas	6233	20	1,21	0,77 - 1,89	1,20	0,74 - 1,93	9	1						
414 Trabajadoras granjas animales pieles	137	0					0	0						
415 Pastor de renos	13	0					49	0						
418 Otros trabajos agricultura-ganadería	327	1					1	0						
421 Cazadoras y cuidadoras de caza	3	0					11	0						
431 Pescadoras	109	1					5	0						
432 Criadoras de pescado	31	0					27	0						
441 Trabajadoras forestales, madereras	674	3	1,76	0,57 - 5,48	1,64	0,52 - 5,18	0	0						
501 Mineras, canteras	1	0					0	0						
502 Perforadoras de pozos y sondistas	1	0					0	0						
503 Preparadoras de minerales y rocas	105	0					0	0						
504 Otro trabajo de minería y cantería	38	1					0	0						
509 Trabajo de minería y cantería n.e,	1	0					0	0						
601 Oficiales navales	3	0					0	0						
611 Tripulación de barco	17	0					1	0						
621 Pilotos aéreos, oficiales de vuelo	2	0					1	0						
631 Maquinistas y ayudantes	22	0					0	0						
632 Ferroviarias	87	2	7,10	1,77 - 28,41	6,82	1,68 - 27,66	182	0						
633 Conductoras vehículo motor y tranvía	2877	6	0,68	0,30 - 1,50	0,61	0,27 - 1,38	0	0						
634 Conductoras de carros de caballos	3	0					233	0						
635 Repartidoras	3553	13	1,14	0,66 - 1,96	1,01	0,57 - 1,79	245	1						
636 Revisor autobús tranvía, jefe tráfico	408	1					0	1						
639 Trab.ferrocarril-carretera no especific	12	0					8	0						
642 Controladoras, jefes de tráfico aéreo	174	2	3,51	0,88 - 14,04	3,20	0,79 - 12,94	9	0						
643 Jefes, inspectoras transporte ferrov,	285	3	3,18	1,02 - 9,85	2,84	0,90 - 8,92	1	0						
644 Supervisoras tráfico de carretera	93	0					3592	0						
651 Oficinistas de correos	9305	32	1,08	0,76 - 1,53	0,97	0,65 - 1,44	2	8	0,64	0,32 - 1,29	0,57	0,25 - 1,29		
652 Oficiales de telecomunicaciones	53	0					3069	0						

Ocupaciones	Cohorte completa						Subcohorte 60-70							
	Pob	Análisis global			Análisis intrasector			Pob	Análisis global			Análisis intrasector		
		C	RR	IC 95%	RR	IC 95%	C		RR	IC 95%	RR	IC 95%		
653 Operadoras de telefonos	416	22	1,60	1,05 - 2,43	1,41	0,89 - 2,24	2849	16	1,44	0,88 - 2,37	1,86	0,94 - 3,69		
654 Telefonistas de oficinas	11474	35	0,91	0,65 - 1,27	0,73	0,50 - 1,08	433	9	0,88	0,45 - 1,69	0,92	0,43 - 2,00		
655 Operadoras de telegrafo y radio	1193	7	1,77	0,84 - 3,72	1,57	0,73 - 3,36	277	2	1,26	0,32	5,06	1,41	0,34	5,92
661 Clasificadoras de correo y carteras	3925	15	1,20	0,72 - 1,99	1,11	0,65 - 1,91	29	0						
662 Mensajeras	1024	3	0,91	0,29 - 2,81	0,78	0,25 - 2,46	3	0						
671 Farero, esclusero, oper, Transp, Mar,	38	1					4	0						
678 Guardavias	27	0					0	0						
699 Otro trab, Transporte-comunicaciones	15	0					3258	0						
701 Hilanderas, tejedoras, y tenidoras	7208	26	1,00	0,68 - 1,47	1,08	0,72 - 1,63	1341	15	1,13	0,68 - 1,89	1,19	0,69 - 2,06		
711 Sastres y modistas	4118	14	0,99	0,59 - 1,67	1,17	0,68 - 2,02	20	2	0,40	0,10	1,61	0,44	0,11	1,78
712 Peleteras	123	1					589	0						
713 Sombrereras	1129	10	2,62	1,41 - 4,88	3,14	1,66 - 5,95	39	6	2,94	1,32	6,56	3,40	1,48	7,80
714 Tapiceras	712	0					783	0						
715 Diseñadoras y cortadoras de patrones	2184	11	1,34	0,74 - 2,43	1,49	0,81 - 2,73	9094	4	1,22	0,46 - 3,26	1,26	0,46 - 3,43		
716 Confeccionistas industriales	19464	77	1,07	0,85 - 1,34	1,20	0,90 - 1,59	677	42	1,14	0,84 - 1,57	1,28	0,86 - 1,91		
718 Otras trabajos de costura	4398	15	0,95	0,57 - 1,57	1,05	0,62 - 1,77	13	4	1,50	0,56	4,01	1,65	0,61	4,47
719 Trabajo de costura no especificado	312	1					5	0						
721 Zapateras y reparadoras e calzado	91	0					756	0						
722 Cortador, acabador, cosedor calzado	174	4	0,69	0,26 - 1,85	0,76	0,28 - 2,06	269	0						
726 Fabricantes de productos de cuero	1037	5	1,29	0,54 - 3,10	1,40	0,57 - 3,41	0	2	1,74	0,43	6,99	1,77	0,43	7,24
729 Trabajo de cuero y zapateria n,e,	5	0					0	0						
731 Trabajadoras en hornos metalurgicas	49	0					0	0						
732 Templadoras y cementadoras de metales	40	1					1	0						
733 Laminadoras de metales	209	0					0	0						
735 Herreras y forjadoras	26	0					7	0						
736 Coladoras y moldeadoras del metal	216	0					0	0						
737 Trefiladoras de metales	208	0					50	0						
738 Otro trabajo procesamiento del metal	437	1					0	1						
739 Trabajo de procesamiento metal n,e,	132	0					24	0						
741 Fabricantes de aparatos de precision	478	2	1,20	0,30 - 4,81	1,48	0,37 - 5,99	8	0						
742 Relojeras	35	0					30	0						
743 Opticas	101	0					368	0						
744 Tecnicas dentales	604	3	1,53	0,49 - 4,74	1,82	0,58 - 5,71	53	0						
745 Plateras	230	1					0	0						
749 Trabajo de aparatos precision n,e,	5	0					327	0						
750 Fabricante, operador, maquina herram,	5833	17	0,91	0,56 - 1,46	1,09	0,66 - 1,79	0	0						
751 Ajustador, montador de maquinaria	548	0					1	0						
752 Reparadoras de maquinaria	278	1					0	0						
753 Chapistas	32	0					0	0						
754 Fontaneras	10	0					17	0						
755 Soldadoras y cortadoras con llama	408	2	1,47	0,37 - 5,89	1,65	0,41 - 6,66	0	0						
756 Forja, ajuste metales en la construc,	3	0					15	0						
757 Galvanizador, recubridor de metales	205	0					1001	0						
758 Otro trab, Maquinaria-construc, Metal	7126	13	0,54	0,31 - 0,92	0,58	0,33 - 1,02	2	3	0,81	0,26	2,50	0,91	0,29	2,89
759 Trab, Maquinaria-construc, Metal n,e,	86	2	7,25	1,81 - 28,99	8,72	2,16 - 35,26	2	0						
761 Instaladoras de lineas electricas	64	0					0	0						
764 Montador, reparador radio y televis,	145	0					0	0						
766 Instalador, reparador tfono y tgrafo	166	0					0	0						
767 Trabajadoras del tendido electrico	2	0					1424	0						
768 Otro trabajo electrico y electronico	7369	14	0,59	0,35 - 0,99	0,66	0,38 - 1,14	0	4	0,82	0,31	2,19	0,94	0,34	2,62
769 Trabajo electrico y electronico n,e,	15	0					0	0						
771 Carpinteras de la construccion	10	0					121	0						
772 Ebanistas	184	2	0,34	0,08 - 1,35	0,37	0,09 - 1,49	2	0						
774 Fabric, Estructuras madera para armar	95	1					42	0						
778 Otro trabajo de la madera	831	0					19	0						
779 Trabajo de la madera no especificado	393	0					4	0						
781 Pintoras	183	0					56	0						
782 Pintoras de spray industrial	445	0					0	0						
789 Trabajo de pintor no especificado	2	0					0	0						
791 Albaniles fumistas	1	0					0	0						
793 Trabajadoras cemento y construccion	9	0					0	0						
794 Aisladoras	6	0					1	0						
795 Cristaleras y vidrieras	38	0					0	0						
798 Otro trabajo del ladrillo y cemento	1	0					0	0						
799 Trabajo de la construccion n,e,	6	0					165	0						
801 Tipografas, litografas	1426	5	1,06	0,44 - 2,54	1,27	0,52 - 3,10	1274	1						
806 Encuademadoras	3569	10	0,83	0,44 - 1,54	0,97	0,51 - 1,85	88	3	0,64	0,21	1,99	0,72	0,23	2,30
808 Otro trabajo de imprenta	838	3	1,08	0,35 - 3,35	1,28	0,41 - 4,05	0	0						
809 Trabajo de imprenta no especificado	27	0					35	0						
811 Soplador, moldeador, cortador vidrio	244	0					80	0						
812 Alfareras y ceramistas	354	1					1	0						

Anexos

Ocupaciones	Cohorte completa						Subcohorte 60-70									
	Pob	C	Análisis global			Análisis intrasector			Pob	C	Análisis global			Análisis intrasector		
			RR	IC 95%		RR	IC 95%				RR	IC 95%		RR	IC 95%	
813 Trab, Hornos de vidrio y ceramica	22	0							92	0						
814 Decorador vidrio, ceramica, porcelana	277	0							48	0						
818 Otro trab, Vidrio-alfareria-ceramica	333	2	1,67	0,42 - 6,70	2,11	0,52 - 8,58		48	0							
819 Trab, Vidrio-alfareria-ceramica n,e	477	0						1	0							
821 Trab, Molinos de grano y almazoras	82	1						1173	0							
822 Panaderas y obradoras	3870	9	0,74	0,38 - 1,42	0,87	0,44 - 1,71		220	2	0,48	0,12	1,93	0,55	0,13	2,23	
823 Fabricantes de chocolate y reposteria	1000	2	0,58	0,14 - 2,32	0,69	0,17 - 2,77		172	0							
824 Trab, Destilacion-elaboracion bebidas	669	0						803	0							
825 Enladoras	2952	11	0,97	0,54 - 1,76	1,21	0,64 - 2,31		201	2	0,57	0,14	2,31	0,60	0,15	2,46	
826 Carniceras y preparadoras de la carne	1584	9	1,66	0,86 - 3,20	2,06	1,05 - 4,05		109	1							
827 Trabajadoras de productos lacteos	561	4	2,16	0,81 - 5,77	2,69	0,99 - 7,26		40	0							
828 Otras trab, Procesamiento alimentos	810	4	1,47	0,55 - 3,92	1,81	0,67 - 4,89		0	0							
829 Trab, Procesamiento de alimentos n,e	25	0						35	0							
831 Preparadoras de productos quimicos	34	3	2,65	0,85 - 8,22	3,28	1,04 - 10,40		1	0							
834 Preparadoras de pasta de papel	23	0						647	0							
836 Fabricantes de papel y carton	1885	5	0,77	0,32 - 1,86	0,98	0,40 - 2,40		9	2	0,79	0,20	3,18	0,85	0,21	3,47	
838 Otras trab, Quimicas y de la celulosa	317	1						153	0							
839 Trabajo quimico y de la celulosa n,e	1214	6	1,51	0,68 - 3,37	1,88	0,82 - 4,30		133	0							
841 Trabajadoras del tabaco	359	0						2	0							
850 Cesteras	20	1						375	0							
851 Trabajadoras de productos de caucho	1350	4	0,74	0,28 - 1,98	0,88	0,32 - 2,41		221	1							
852 Trabajadoras de productos de plastico	3732	7	0,52	0,25 - 1,09	0,63	0,29 - 1,34		49	0							
853 Curtidoras y preparadoras de pieles	126	0						148	0							
854 Trabajadoras laboratorios fotografia	822	0						4	0							
855 Fabricante, afinador instrum, Musical	24	0						1	0							
856 Cortadoras y talladoras de piedra	7	0						444	0							
857 Fabricantes productos papel y carton	1803	5	0,75	0,31 - 1,81	0,93	0,38 - 2,27		267	1							
858 Otras trabajos produccion y similares	1969	5	0,72	0,30 - 1,74	0,90	0,37 - 2,21		90	0							
861 Trabajador manual no especializado	1550	0						0	0							
871 Operarias maquinaria fija y similares	9	0						134	0							
872 Operarias de gruas y montacargas	930	1						0	0							
873 Montadoras de maquinaria	1	0						0	0							
874 Operarias maquinaria de la construc,	4	0						4	0							
875 Operarias camiones-vagones transporte	470	1						0	0							
876 Mecanicas	33	0						1316	0							
881 Empaquetadoras, embaladoras	10285	36	1,01	0,73 - 1,40	1,27	0,87 - 1,84		0	9	1,84	0,95	3,55	2,19	1,10	4,35	
882 Estibadoras	17	0						966	0							
883 Almacenistas	7876	20	0,72	0,46 - 1,11	0,82	0,51 - 1,32		0	4	1,04	0,39	2,78	1,14	0,42	3,12	
888 Porteadoras de muebles y mudanzas	2	0						0	0							
889 Trab,empaquetado-manejo-almacen, N,e	2	0						0	0							
899 Trabajo de manufacturacion n,e	49	0						50	0							
902 Policias	181	2	3,36	0,84 - 13,45	4,06	1,01 - 16,28		0	0							
903 Oficiales de aduana	14	0						21	0							
904 Oficiales prisiones y reformatorios	176	2	3,64	0,91 - 14,57	4,42	1,10 - 17,73		52	1							
908 Otro trab, Servicios proteccion civil	1113	3	0,85	0,27 - 2,64	1,02	0,33 - 3,18		2857	0							
911 Supervisoras de cocina industrial	9883	30	0,95	0,66 - 1,36	1,12	0,78 - 1,61		3569	7	0,71	0,33 - 1,48	0,83	0,39 - 1,79			
912 Cocineras	11532	34	0,90	0,64 - 1,27	1,06	0,75 - 1,50		3526	12	0,96	0,54 - 1,69	1,19	0,66 - 2,15			
913 Ayudantes de cocina	31349	85	0,81	0,65 - 1,01	0,94	0,75 - 1,18		5207	12	0,97	0,55 - 1,71	1,21	0,67 - 2,20			
914 Nineras	28864	87	0,94	0,76 - 1,16	1,14	0,91 - 1,42		2953	23	1,38	0,91 - 2,09	1,81	1,15 - 2,86			
915 Empleadas del servicio domestico	45821	142	0,95	0,80 - 1,12	1,14	0,95 - 1,38		33	10	0,91	0,49	1,69	1,10	0,58	2,09	
916 Recepcionistas de hotel	55	4	2,27	0,85 - 6,05	2,65	0,99 - 7,09		56	0							
917 Azafatas y personal de vuelo	972	3	1,00	0,32 - 3,11	1,20	0,39 - 3,73		119	0							
918 Otras trabajos domesticas y similares	798	3	1,15	0,37 - 3,58	1,37	0,44 - 4,24		0	0							
919 Trabajo domestico y similares n,e	15	0						6572	0							
921 Camareras	26072	72	0,82	0,65 - 1,04	0,97	0,76 - 1,23		381	19	0,79	0,50	1,25	0,99	0,61	1,61	
931 Trabajadoras mantenimiento edificios	3170	4	0,42	0,16 - 1,12	0,50	0,19 - 1,35		12495	1							
932 Limpiadoras	78996	192	0,73	0,63 - 0,85	0,83	0,70 - 0,98		7209	28	0,61	0,42 - 0,89	0,71	0,47 - 1,08			
941 Peluqueras, esteticienes	11294	37	1,01	0,73 - 1,39	1,20	0,86 - 1,67		350	18	0,74	0,46	1,18	0,90	0,55	1,48	
942 Encargadas de banos	1341	3	0,67	0,22 - 2,09	0,79	0,25 - 2,44		1695	0							
943 Trab, Lavanderias y secadoras de ropa	6158	14	0,68	0,40 - 1,16	0,80	0,47 - 1,35		774	2	0,33	0,08 - 1,33	0,40	0,10 - 1,60			
944 Planchadoras	2022	5	0,68	0,28 - 1,64	0,79	0,33 - 1,91		13	2	0,65	0,16	2,60	0,80	0,20	3,24	
945 Entrenadoras deportivos y de caballos	315	1						251	0							
946 Fotografas	642	3	1,47	0,47 - 4,56	1,74	0,56 - 5,42		29	2	2,43	0,61	9,74	3,01	0,74	12,17	
947 Trabajadoras de funeraria	128	0						101	0							
948 Otras trabajos de servicios	2755	9	0,99	0,52 - 1,91	1,19	0,61 - 2,29		3	1							
999 Trabajadoras no clasificables	1704	4	0,74	0,28 - 1,97	0,92	0,34 - 2,47		4	0							

8.6 Publicaciones y comunicaciones a congresos generadas a partir de esta tesis

8.6.1 Artículos científicos

- Pérez-Gómez B, Aragonés N, Gustavsson P, Lope V, López-Abente G, Pollán M. *Do sex and site matter? Different age distribution in melanoma of the trunk among Swedish men and women.* Br J Dermatol. 2008 Apr;158(4):766-72. Epub 2008 Jan 30.
- Pérez-Gómez B, Aragonés N, Gustavsson P, Lope V, López-Abente G, Pollán M. *Socio-economic class, rurality and risk of cutaneous melanoma by site and gender in Sweden.* BMC Public Health. 2008 Jan 25;8:33
- Pérez-Gómez B, Pollán M, Gustavsson P, Plato N, Aragonés N, López-Abente G. *Cutaneous melanoma: hints from occupational risks by anatomic site in Swedish men.* Occup Environ Med 2004;61:117-126.
- Pérez-Gómez B, Aragonés N, Gustavsson P, Plato N, López-Abente G, Pollán M. *Cutaneous melanoma in Swedish women: Occupational risks by anatomic site.* Am J Ind Med. 2005 Oct;48(4):270-81.

8.6.2 Comunicaciones a congresos internacionales

- Pérez-Gómez B, Pollán M, Gustavsson P, Plato N, Aragonés N, Estirado A, Cárdbaba M, Suárez B, López-Abente G. *Occupational exposure to chemicals and risk of cutaneous melanoma (CM) in Swedish men.* European Congress of Epidemiology, 8-11 September 2004, Porto, Portugal. J Epidemiol Community Health 2004;58 (Suppl I):A110.
- Pérez-Gómez B, Pollán M, Gustavsson P, Plato N, Aragonés N, Perez N, Gavrila D, Puente J, Castán Y. *Occupational exposure to chemicals and risk of cutaneous melanoma in Swedish women.* 16th EPICOH Congress on Epidemiology in Occupational Health. Barcelona, 11-14 Septiembre 2002. Abstract nº P155, publicado en La Medicina del Lavoro 2002; 93 (5): 481.
- Pérez-Gómez B, Pollán M, Gustavson P, Gavrila D, Aragonés N, López-Abente G, Castán Y, Puente J, Pérez-Farinós N. *Ocupación y melanoma cutáneo en hombres.* XXVII Reunion du groupe pour l'epidemiologie et l'enregistremènt du cancer dans les pays de langue latine. Napoli, 9-10 Mayo, 2002

Do sex and site matter? Different age distribution in melanoma of the trunk among Swedish men and women

B. Pérez-Gómez, N. Aragonés, P. Gustavsson,* V. Lope, G. López-Abente and M. Pollán

Environmental and Cancer Epidemiology Unit, National Centre for Epidemiology, Carlos III Institute of Health, 28029 Madrid, Spain and CIBER en Epidemiología, 4 Salud Pública (CIBERESP), Spain

*Division of Occupational Health, Department of Public Health Sciences, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Summary

Correspondence

Beatriz Pérez-Gómez.

E-mail: bperez@isciii.es

Accepted for publication

9 November 2007

Key words

body regions, cohort study, epidemiology, melanoma, sex, Sweden

Conflicts of interest

None declared.

Background Recent research on cutaneous malignant melanoma (CMM) points to the coexistence of several biological pathways linked to the anatomical site of the lesion, which could lead to this neoplasm. Although the different anatomical distribution of CMM by sex is usually attributed to gender-specific patterns of sun exposure, it has been suggested that an alternative explanation might lie in gender-specific site susceptibility.

Objectives This paper aimed at analysing the age distribution of CMM by site and sex to gain in-depth knowledge of differences between the sexes.

Methods Using a large Swedish cohort comprising 2 992 166 workers, Poisson models were fitted to estimate age-specific incidence rates by site and sex, duly adjusted for several factors that might account for changes in environmental exposures (period, birth cohort, socioeconomic level, latitude and rurality).

Results Incidence rates were 17.4 cases per 100 000 person-years in men and 16.5 in women. Sex differences were particularly striking for CMM of the trunk, where both crude and adjusted incidence rates displayed a steady increase with age in men, but reached a plateau in women at around four cases per 100 000 person-years from the 40–45-year age group (perimenopausal period) upwards. There was an almost fivefold increase in the sex ratio for this body site between the younger and older age groups, a difference which could not be attributed to period or cohort effects.

Conclusions If different aetiological pathways can be assumed to lead to melanoma, then disparities between men and women, particularly in CMM of the trunk, suggest that a possible interaction between site and sex should be borne in mind.

Cutaneous malignant melanoma (CMM) is the most aggressive form of common skin cancer. To date, epidemiological research has succeeded in furnishing relevant information on its aetiology, with familial cases accounting for 4–15%.¹ Likewise, some cutaneous and pigmentary traits that are associated with sunburn protection and have recently been linked to certain melanocortin-1 receptor polymorphisms² increase the risk of developing this neoplasm. Among environmental exposures, ultraviolet (UV) radiation is the only established aetiological agent, with sun exposure thought to be responsible for almost 65% of cases.³ In Sweden at least, melanoma incidence displays a north–south gradient,^{4,5} probably related to differences in sunlight intensity associated with latitude.⁶ The disease is also more frequent among affluent socioeconomic classes⁷ and in urban settings,⁶ a finding that has been linked to travel habits to sunny countries. Other lifestyle-related and

environmental exposures, such as occupation,^{5,8} tobacco, drug or alcohol use,⁹ diet and tea/coffee drinking,¹⁰ and contraceptive use,¹¹ have been studied as possible modifiers of melanoma risk, albeit with inconclusive results.

One of the specific features in melanoma epidemiology is the different anatomical distribution of lesions in men and women, which has usually been attributed to gender-specific patterns of sun exposure.¹² If body surface area is taken into account, the highest rates are normally found on fully exposed sites, such as the ears, in both sexes.^{12,13} In absolute numbers, however, the trunk is the most common site in men and legs are the primary site in women, and these differences are found in countries with widely varying latitude.¹⁴ An alternative explanation could lie in site-dependent susceptibility of melanocytes,¹⁵ as identical sex differences in naevus density on the back and lower limbs of young children, which could

not be explained by differences in personal sun exposure, have recently been described in countries such as Australia¹⁶ and Canada,¹⁷ and in Central and Southern Europe.¹⁸ According to Autier *et al.*,¹⁸ this could imply that sex-related differences in sun-exposure behaviours, dressing or clothing would merely add their effects to an inherited sex-dependent propensity to develop naevi – or melanoma – at any given body site. The relatively new insight provided by molecular epidemiology has added interesting data to the overall picture. Several authors have suggested the coexistence of different site-related biological pathways leading to melanoma,¹⁹ which could explain why the relevance of some known risk factors differs by anatomical location.^{20–23}

As in all other neoplasms, another fundamental risk factor in melanoma epidemiology is age. However, explanations of changes in age-related risk are not straightforward, as they may reflect biological changes due to the ageing process as well as cumulative and/or temporal changes in environmental exposures. In this respect, differences in age-related risk between the sexes could be due to sex-specific age-related body changes, or to variable gender-specific patterns of exposure. To date, several papers have included a breakdown of age-related rates by sex within their descriptive analysis of melanoma,^{13,24,25} yet none has specifically focused on the differences between them or considered additional known confounding factors linked to sun exposure.

This paper aimed at analysing the age distribution of CMM by site and sex to gain in-depth knowledge of differences between the sexes. For this purpose, we took advantage of a large Swedish occupational retrospective cohort²⁶ to estimate age-specific incidence rates adjusted for several factors that might indirectly account for some environmental exposures (i.e. temporal variations in sun-exposure patterns associated with birth cohort or period of diagnosis, socioeconomic level and rurality, as proxies of intermittent UV exposures due to sunbathing on holiday trips or due to latitude, which reflects constant UV residential radiation).

Materials and methods

The base population for this retrospective cohort was made up of all Swedish men and women who reported being gainfully employed at the time of the 1970 census, present in the 1960 census, and still alive and aged 25–64 years on 1 January 1971. The cohort included 1 890 497 men and 1 101 669 women followed up until the end of 1989.

Information was drawn from two linked data sets, namely: (i) the Swedish Cancer Environment Register, with information on incident cases (from the Swedish Cancer Registry, founded in 1958, which covers the entire population of Sweden; overall reporting to this registry, compulsory for all health providers, is estimated to be 96% of all diagnosed cases), including a number of demographic variables from the 1960 and 1970 censuses, which were used to compute specific rate numerators; and (ii) a background population register, comprising all individuals in both the

1970 and 1960 censuses, with information on occupation and residence in 1970 and, where applicable, date of death. This register was used to calculate specific rate denominators. Immigrants have been estimated to represent less than 1% of this cohort because in Sweden immigration occurred mainly after 1960.²⁷ A detailed description of the record linkage between these two registers will be found elsewhere.²⁸

Melanoma was coded under rubric 190 of the International Classification of Diseases (7th revision). The fourth digit specifies body site. *In situ* melanomas are included. All head and neck melanomas were analysed jointly. CMMs with multiple or unspecified sites represented 0.7% and 10.6% of all registered melanomas in men, and 0.4% and 9.8% in women. These cases were not included in the site-specific analysis.

Occupation was classified according to the Nordic Classification of Occupations. Each occupation is represented by a three-digit number. The first digit refers to one of 10 major occupational sectors (0–9), where higher numbers indicate manual occupations and lower numbers nonmanual occupations, often requiring longer education and associated with a higher socioeconomic status. Person-years were accumulated from 1971 until date of death or up to year-end 1989. The overall person-time that each person contributed to the study was allocated to the corresponding cells of the variables of stratification, namely: sex; occupational sector – used as a surrogate of socioeconomic level; county and size of town of residence in 1970 (under 2000, 2000–20 000, 20 000–100 000 and > 100 000 inhabitants); 5-year age-group; and the calendar period (1971–75, 1976–80, 1981–85 and 1986–89). Age and period were time-dependent variables. The exact number of person-years was computed.

Swedish counties were classified into low, medium or high risk for melanoma using a Poisson model adjusted for sex, age, period, occupational sector and town size, and taking the cohort's overall incidence as reference. This classification was also geographically meaningful, with low risks in the north, and all the high risks in Sweden's southern counties.⁵

Initially, we calculated crude age-specific and age-adjusted rates for each anatomical site by sex, taking the European standard population as reference, as well as sex incidence rate ratios.

In a second step, multivariate age–period–cohort log-linear Poisson models were fitted, including geographical area, occupational sector and town size as additional confounding factors, in order to estimate the adjusted age-specific incidence rates. Separate models were constructed for each site and sex. The linear relationship linking age, period and cohort means that any model which includes all three factors simultaneously may have infinite solutions (nonidentifiability problem).²⁹ There have been multiple methodological approaches to this problem: one of the most common is the solution proposed by De Carli and La Vecchia,³⁰ which was used in this case. However, our study was based on a fixed cohort, in that all the members entered at a specific point in time. Consequently

only those age groups that were present throughout the entire study, namely from 40 to 65 years, could be used in this last analysis.

Results

Across follow-up, 6187 cases of CMM were observed among men, with trunk accounting for 51%, head/neck and upper limbs for 12% each, and lower limbs for an additional 11%. Among women, 3598 cases of CMM were diagnosed, with lower limbs being the most frequent location (38%), followed by trunk (23%), upper limbs (18%) and, finally, head/neck (11%).

For all melanoma cases, incidence rates in the cohort were 17.4 cases per 100 000 person-years among men and 16.5 per 100 000 person-years among women, and the sex incidence rate ratio was 1.05. Table 1 shows crude age-specific and age-adjusted incidence rates by body site and sex, along with sex ratios by site. Head and neck risks displayed an exponential increase with age in both sexes, and an analogous, although less marked, trend could be seen for the upper limbs. The most striking point, however, was the difference between men and women in CMM of the trunk: both registered similar rates until age 40–45 years but the trends proved completely different thereafter. While incidence rates in men aged over 40 years registered an increase of 15% [95% confidence interval (CI) 13–17] with each age group, in women they remained stable as from age 40 years (–0.04%; 95% CI –0.08 to 0.00). While there was an almost fivefold increase in the sex ratio for this body site between the younger and older age groups, only small variations with age were observed for other sites. Lastly, rates for the lower limbs increased until ages 45–49 years and levelled off thereafter in both sexes, although among men incidence rates registered a further rise in the oldest age groups.

Figure 1 depicts the age-specific rates by site and sex obtained from age-cohort-period Poisson models, which were also adjusted for town size, geographical distribution and socioeconomic level, as indirect estimators of environmental sun exposure. Again, clear differences between the two sexes were seen in respect of the trunk: whereas there were small changes in risk with age among women in contrast to a steady rise among men, this possible interaction was not in evidence for the other sites.

Discussion

The size of our cohort, and the large number of cases registered due to the high CMM incidence in Sweden,³¹ rendered it possible to study differences in age incidence patterns between sexes and among sites simultaneously. Our results confirm a different site distribution of CMM by sex and show that in melanoma of the trunk, age distribution clearly differs between men and women. These differences, which are attributable neither to cohort or period effects nor, probably, to sun-exposure patterns, suggest that gender might – for this

site, at least – be playing the role of a modifying factor and should therefore be taken into account.

As sun exposure and personal susceptibility are the main risk factors for melanoma, the lack of direct personal data on these might be seen as a relevant limitation in our study. However, genetic susceptibility or skin characteristics would hardly account for the sex differences observed in trunk melanomas. The homogeneity of the population and the relatively low immigration rate across the study period reduce possible confounding due to racial patterns. With regard to individual sun exposure, regular or intermittent, our data furnish indirect information that might enable this to be taken into account. Firstly, given the relationship between latitude and UV radiation,⁶ regular exposure to sunlight would be partly reflected by the geographical location of each subject's town of residence. Secondly, holiday travel to sunny countries, a factor known to be the main source of intermittent sun exposure among Swedish subjects, can at least be partly considered, as town size has been shown to be a good surrogate for frequency of foreign travel, estimated on the basis of passport use.⁴ Moreover, the occupational nature of our cohort allowed us to include occupational sector in our models as a surrogate for socioeconomic level. In this connection, a significant correlation between high travelling frequency and high educational level⁶ or higher social class⁷ has also been reported. However, the exclusion of the unemployed population may perhaps entail a certain selection bias, particularly in women, as working women might differ from home-makers in many lifestyle-related factors.³²

In general, differences in anatomical distribution between men and women have been considered a result of clothing patterns. Distribution of naevi in young children does not support this clothing-related explanation, however, as the same sex differences in naevus density on the back and lower limbs of young children, which could not be explained by their differences in personal sun exposure, have been reported.^{16,18} There are additional inconsistent points in this theory: although the higher proportion of cases in legs in women might be partially explained by the low sun protection afforded by women's stockings,³³ the remarkable predominance of the trunk among other sites in men is not so easily explained. Recreational male activities that normally bare the trunk also imply the use of shorts or swimming trunks, thus exposing the legs to the sun's rays. Moreover, Chen *et al.*³⁴ also found that neither site-specific sunburns nor water-activity clothing habits could explain sex differences in melanoma risk among sites. Besides, sun exposure of the trunk does not vary that much between men and women: on the beach, female one-piece swimsuits partially hide the trunk, but women frequently wear bikinis or even go topless, and summer female casual clothes often leave part of the back and front of the trunk exposed to the sun.

Another possible explanation could be a more frequent use of sunscreen, sunblock and sun creams among women, but the possible preventive effect of these products for this neoplasm remains unclear.³⁵ Thus, if site-specific sun exposure

Table 1 Age-specific and age-adjusted incidence rates of melanoma by sex and anatomical location in a Swedish occupational cohort. Cases per 100 000 person-years

Age cohort (years)	Men			Women			Sex ratio
	Cases	Rate	95% CI	Cases	Rate	95% CI	
Head and neck							
Age-specific rates							
25–29	6	0.49	0.18–1.07	4	0.48	0.13–1.23	1.03
30–34	11	0.47	0.23–0.83	10	0.68	0.32–1.24	0.69
35–39	29	0.86	0.58–1.24	14	0.68	0.37–1.14	1.27
40–44	40	0.96	0.69–1.31	17	0.67	0.39–1.07	1.45
45–49	51	1.28	0.95–1.68	29	1.16	0.78–1.67	1.10
50–54	64	1.58	1.22–2.02	36	1.35	0.95–1.88	1.17
55–59	101	2.47	2.01–3.00	43	1.59	1.15–2.15	1.55
60–64	120	3.05	2.53–3.64	66	2.67	2.06–3.40	1.14
65–69	140	4.32	3.64–5.10	83	4.39	3.50–5.45	0.98
70–74	111	5.80	4.77–6.99	57	5.20	3.94–6.73	1.12
≥ 75	108	10.25	8.41–12.38	40	6.85	4.89–9.32	1.50
Age-adjusted rate	781	2.38	2.379–2.381	399	1.90	1.899–1.901	1.25
Trunk							
Age-specific rates							
25–29	20	1.65	1.01–2.54	16	1.92	1.10–3.12	0.86
30–34	59	2.50	1.90–3.22	40	2.71	1.93–3.69	0.92
35–39	136	4.05	3.40–4.79	60	2.92	2.23–3.75	1.39
40–44	239	5.76	5.06–6.54	115	4.51	3.72–5.41	1.28
45–49	337	8.46	7.58–9.41	120	4.82	3.99–5.76	1.76
50–54	417	10.29	9.32–11.33	123	4.63	3.85–5.52	2.22
55–59	486	11.88	10.84–12.98	114	4.22	3.48–5.07	2.81
60–64	517	13.12	12.01–14.30	114	4.61	3.80–5.54	2.85
65–69	480	14.83	13.53–16.21	68	3.60	2.80–4.56	4.12
70–74	296	15.47	13.76–17.33	38	3.47	2.45–4.76	4.46
≥ 75	177	16.81	14.42–19.47	24	4.11	2.63–6.11	4.09
Age-adjusted rate	3164	8.39	8.387–8.393	832	3.72	3.718–3.721	2.26
Upper limbs							
Age-specific rates							
25–29	4	0.33	0.09–0.84	5	0.60	0.19–1.40	0.55
30–34	15	0.63	0.36–1.05	17	1.15	0.67–1.84	0.55
35–39	35	1.04	0.73–1.45	40	1.94	1.39–2.65	0.54
40–44	65	1.57	1.21–2.00	80	3.13	2.49–3.90	0.50
45–49	79	1.98	1.57–2.47	67	2.69	2.08–3.42	0.74
50–54	92	2.27	1.83–2.78	74	2.79	2.19–3.50	0.81
55–59	95	2.32	1.88–2.84	83	3.08	2.45–3.81	0.75
60–64	121	3.07	2.55–3.67	96	3.88	3.15–4.74	0.79
65–69	128	3.95	3.30–4.70	85	4.50	3.59–5.56	0.88
70–74	93	4.86	3.92–5.95	64	5.84	4.49–7.45	0.83
≥ 75	50	4.75	3.52–6.26	37	6.33	4.46–8.73	0.75
Age-adjusted rate	777	2.10	2.099–2.101	648	2.83	2.829–2.831	0.74
Lower limbs							
Age-specific rates							
25–29	5	0.41	0.13–0.96	13	1.56	0.83–2.67	0.26
30–34	25	1.06	0.68–1.56	58	3.93	2.98–5.07	0.27
35–39	46	1.37	1.00–1.83	100	4.86	3.96–5.91	0.28
40–44	64	1.54	1.19–1.97	156	6.11	5.19–7.15	0.25
45–49	102	2.56	2.09–3.11	185	7.43	6.40–8.58	0.34
50–54	68	1.68	1.30–2.13	179	6.74	5.79–7.80	0.25
55–59	91	2.22	1.79–2.73	194	7.19	6.21–8.27	0.31
60–64	84	2.13	1.70–2.64	183	7.40	6.37–8.56	0.29
65–59	96	2.97	2.40–3.62	153	8.10	6.87–9.49	0.37
70–74	75	3.92	3.08–4.91	83	7.57	6.03–9.38	0.52
≥ 75	42	3.99	3.52–6.60	49	8.39	6.21–11.09	0.48
Age-adjusted rate	698	1.89	1.889–1.891	1353	6.04	6.037–6.042	0.31

CI, confidence interval.

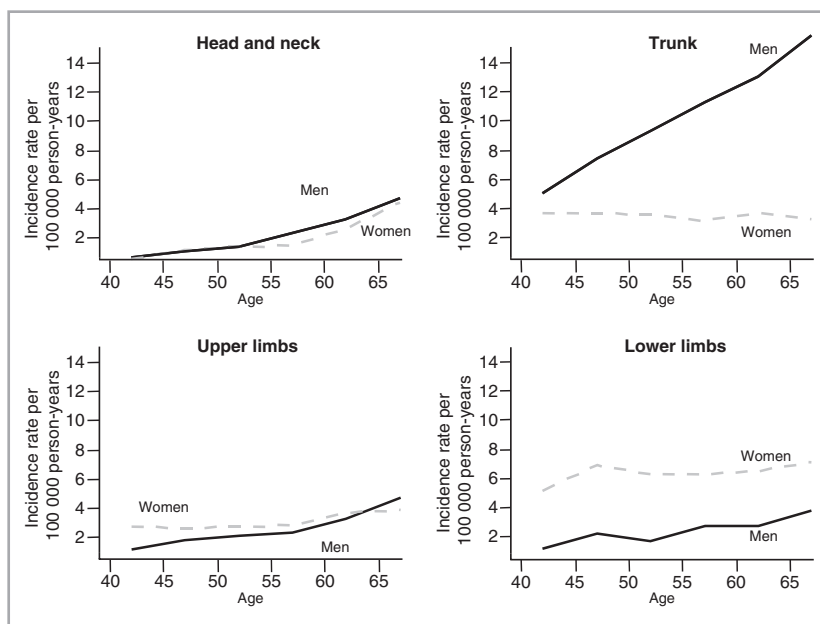


Fig 1. Cutaneous malignant melanoma incidence by site and sex in a Swedish cohort: age-specific sites adjusted for period of diagnosis, birth cohort, socioeconomic level, town size and geographical distribution.

were the main causal factor, a more uniform pattern in trunk melanoma should be expected in both sexes, yet in our cohort the male/female incidence ratio for this site was > 2 .

Indeed, the relationship between sun and melanoma site has not been fully elucidated. Although Chen *et al.*³⁴ observed that history of sunburn at any given body site was specifically related to the development of malignant melanoma at that same site, it is not yet clear whether the sun–CMM association is site specific or, alternatively, whether there is a susceptibility to this neoplasm at certain sites which can be triggered by any solar exposure and thereby increase melanoma risk.³⁶ Trunk melanomas might have differential characteristics, as they are more often associated with pre-existing naevi,³⁷ and are more strongly related than melanomas at other sites to total number of moles and other risk factors that might represent inherent susceptibility, such as family history of the disease.^{20–32,38}

Recent research has refocused attention on the site distribution of CMM, indicating that there could be different biological pathways leading to melanoma and that their relative influence would vary by site.^{19,38} In this regard, some authors have suggested that susceptibility of melanocytes to malignant transformation might be site dependent,¹⁵ which could help explain why the relevance of known risk factors is not uniform by body site.²³ Melanoma arising in skin without signs of chronic sun-induced damage frequently presents with BRAF mutations,^{20,39–42} which have been reported to be strongly associated with melanocortin-1 receptor (MC1R) variants,⁴³ while strong p53 staining is more common in head and neck melanomas and in tumours with chronic sun-induced lesions.^{20,38,41} Were there to be different biological pathways to melanoma related to body site, heterogeneous biological mechanisms might conceivably underlie this different site distribution between the sexes. Rees⁴⁴ stated that different body sites are preprogrammed to have differing numbers of melanocytes and constitutive melanin production, and also

remarked that the amounts and type of melanin production vary with age and by site, with children being paler-skinned than adults, and women paler than men.^{21,22}

The most remarkable difference between men and women, however, resides in the age-related change in trunk incidence, in as much as both sexes display similar rates until perimenopausal age, after which their respective trends clearly diverge. This pattern has also been described in Germany,²⁵ Canada¹² and New Zealand,¹³ and some authors have suggested that these differences could be due to a cohort effect, implying that women in older cohorts might undergo less sun exposure at this site than men. Nevertheless, our estimations, derived from age–period–cohort models, enable us to rule out this possibility.

The curiously different age distribution of risk at this site by sex, which in women is reminiscent of age changes in female breast cancer rates around menopause, might support the hypothesis of a possible modulator role of sex hormones specifically in female trunk melanoma. There are several facts that render a relationship between this neoplasm and endocrine sex hormones plausible. Oestrogens are known to increase the number of melanocytes and modify their melanin content,⁴⁵ and female dysplastic naevi and malignant melanocytic lesions generally seem to present more intense oestrogen receptor-beta immunostaining than those in men.⁴⁶ Expression of MC1R – the gene known to regulate concentration, type of melanin and shape of melanosomes in melanocytes,⁴⁷ and to be related to melanoma risk² mainly in sun-sheltered areas⁴³ – is also modulated by specific endocrine sex hormones⁴⁸ and might even have different functional effects by sex.⁴⁹

At present, however, epidemiological evidence of an association between sex hormones and CMM is far from conclusive.⁵⁰ While some authors have reported a negative relationship between parity and melanoma risk,⁵¹ Kravdal⁵²

and Kaae *et al.*⁵³ reported a similar association between number of children and fathers, suggesting a role for lifestyle factors rather than sex hormones. Oral contraceptives have also been suggested as a potential risk factor, although a recent meta-analysis did not support this association.¹¹ On the other hand, overweight postmenopausal women, who are known to have a higher risk of endometrial and breast cancer after menopause, due to increased levels of circulating oestrogen,⁵⁴ might also have a higher risk of CMM development.⁵⁰ However, few site-specific studies have addressed reproductive and hormonal factors, those that have been conducted are too small to yield valid information,^{55,56} and the possible role of sex hormones in trunk melanoma therefore still remains to be studied.

In conclusion, if there are different aetiological pathways that might give rise to melanoma, a possible interaction between site and sex should be borne in mind, thereby opening avenues for new research, with the trunk being the most likely candidate for further in-depth exploration. At the present time, clear information in this area is lacking and so, in this era of molecular epidemiology, classical epidemiological variables, such as age and sex, might still be capable of furnishing essential clues and should not be overlooked.

Acknowledgments

The authors thank Michael Benedict for his help with the English, and M.J. Sánchez del Corral and P. Lozano for their assistance with the bibliographic material.

References

- Bressac-de-Paillerets B, Avril MF, Chompret A *et al.* Genetic and environmental factors in cutaneous malignant melanoma. *Biochimie* 2002; **84**:67–74.
- Palmer JS, Duffy DL, Box NF *et al.* Melanocortin-1 receptor polymorphisms and risk of melanoma: is the association explained solely by pigmentation phenotype? *Am J Hum Genet* 2000; **66**:176–86.
- Armstrong BK, Kricger A. How much melanoma is caused by sun exposure? *Melanoma Res* 1993; **3**:395–401.
- Eklund G, Malec E. Sunlight and incidence of cutaneous malignant melanoma. Effect of latitude and domicile in Sweden. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1978; **12**:231–41.
- Pérez-Gómez B, Pollan M, Gustavsson P *et al.* Cutaneous melanoma: hints from occupational risks by anatomic site in Swedish men. *Occup Environ Med* 2004; **61**:117–26.
- Westerdahl J, Olsson H, Ingvar C *et al.* Southern travelling habits with special reference to tumour site in Swedish melanoma patients. *Anticancer Res* 1992; **12**:1539–42.
- Vagero D. Melanoma and other tumours of the skin among office, other indoor and outdoor workers in Sweden 1961–1979. *Br J Cancer* 1986; **53**:507–12.
- Pérez-Gómez B, Aragones N, Gustavsson P *et al.* Cutaneous melanoma in Swedish women: occupational risks by anatomic site. *Am J Ind Med* 2005; **48**:270–81.
- Westerdahl J, Olsson H, Masback A *et al.* Risk of malignant melanoma in relation to drug intake, alcohol, smoking and hormonal factors. *Br J Cancer* 1996; **73**:1126–31.
- Veierod MB, Thelle DS, Laake P. Diet and risk of cutaneous malignant melanoma: a prospective study of 50,757 Norwegian men and women. *Int J Cancer* 1997; **71**:600–4.
- Karagas MR, Stukel TA, Dykes J *et al.* A pooled analysis of 10 case-control studies of melanoma and oral contraceptive use. *Br J Cancer* 2002; **86**:1085–92.
- Elwood JM, Gallagher RP. Body site distribution of cutaneous malignant melanoma in relationship to patterns of sun exposure. *Int J Cancer* 1998; **78**:276–80.
- Bulliard JL. Site-specific risk of cutaneous malignant melanoma and pattern of sun exposure in New Zealand. *Int J Cancer* 2000; **85**:627–32.
- Armstrong BK, Kricger A. Cutaneous melanoma. *Cancer Surv* 1994; **20**:219–40.
- Green A. A theory of site distribution of melanomas: Queensland, Australia. *Cancer Causes Control* 1992; **3**:513–16.
- MacLennan R, Kelly JW, Rivers JK *et al.* The Eastern Australian Childhood Nevus Study: site differences in density and size of melanocytic nevi in relation to latitude and phenotype. *J Am Acad Dermatol* 2003; **48**:367–75.
- Kwan TY, Belke TW, Enta T. Sex differences in the anatomical distribution of melanocytic nevi in Canadian Hutterite children. *J Cutan Med Surg* 2000; **4**:58–62.
- Autier P, Boniol M, Severi G *et al.* Sex differences in numbers of nevi on body sites of young European children: implications for the etiology of cutaneous melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; **13**:2003–5.
- Rivers JK. Is there more than one road to melanoma? *Lancet* 2004; **363**:728–30.
- Whiteman DC, Watt P, Purdie DM *et al.* Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; **95**:806–12.
- Masback A, Westerdahl J, Ingvar C *et al.* Clinical and histopathological characteristics in relation to aetiological risk factors in cutaneous melanoma: a population-based study. *Melanoma Res* 1999; **9**:2–97.
- Siskind V, Whiteman DC, Aitken JF *et al.* An analysis of risk factors for cutaneous melanoma by anatomical site (Australia). *Cancer Causes Control* 2005; **16**:193–9.
- Cho E, Rosner BA, Colditz GA. Risk factors for melanoma by body site. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; **14**:1241–4.
- Bulliard JL, Cox B, Semenciw R. Trends by anatomic site in the incidence of cutaneous malignant melanoma in Canada, 1969–93. *Cancer Causes Control* 1999; **10**:407–16.
- Stang A, Stabenow R, Eisinger B *et al.* Site- and gender-specific time trend analyses of the incidence of skin melanomas in the former German Democratic Republic (GDR) including 19351 cases. *Eur J Cancer* 2003; **39**:1610–18.
- Barlow L, Eklund G. [Opening of a new database for research scientists. FoB 60 and 70 linked with the cancer registry]. *Lakartidningen* 1995; **92**:1344, 1347.
- Andersen A, Barlow L, Engeland A *et al.* Work-related cancer in the Nordic countries. *Scand J Work Environ Health* 1999; **25**:1–116.
- Centre for Epidemiology. *Cancer Miljöregistret 1960–1970 [Cancer Environment Register 1960–1970]*. EpC Rapport 4. Stockholm: Swedish National Board of Health and Welfare, 1994 [in Swedish].
- Clayton D, Schifflers E. Models for temporal variation in cancer rates. II: Age-period-cohort models. *Stat Med* 1987; **6**:469–81.
- De Carli A, La Vecchia C. Age, period and cohort models: review of knowledge and implementation in GLIM. *Riv Stat Appl* 1987; **20**:397–410.
- Swedish Cancer Registry. *Cancer Incidence in Sweden 2005*. Stockholm: Center of Epidemiology, The National Board of Health and

- Welfare, 2007. Available at: http://www.socialstyrelsen.se/Statistik/statistik_amne/Cancer (last accessed 5 December 2007).
- 32 Blair A, Zahm SH, Silverman DT. Occupational cancer among women: research status and methodologic considerations. *Am J Ind Med* 1999; **36**:6–17.
 - 33 Sinclair SA, Diffey BL. Sun protection provided by ladies stockings. *Br J Dermatol* 1997; **136**:239–41.
 - 34 Chen YT, Dubrow R, Holford TR *et al.* Malignant melanoma risk factors by anatomic site: a case-control study and polychotomous logistic regression analysis. *Int J Cancer* 1996; **67**:636–43.
 - 35 Vainio H, Bianchini B (eds). *Sunscreens*. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Lyon: IARC, 2001; 1–208.
 - 36 Weinstock MA. Controversies in the role of sunlight in the pathogenesis of cutaneous melanoma. *Photochem Photobiol* 1996; **63**:406–10.
 - 37 Purdue MP, From L, Armstrong BK *et al.* Etiologic and other factors predicting nevus-associated cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; **14**:2015–22.
 - 38 Purdue MP, From L, Kahn HJ *et al.* Etiologic factors associated with p53 immunostaining in cutaneous malignant melanoma. *Int J Cancer* 2005; **117**:486–93.
 - 39 Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T *et al.* Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005; **353**:2135–47.
 - 40 Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H *et al.* Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst* 2003; **95**:1878–90.
 - 41 Whiteman DC, Parsons PG, Green AC. p53 expression and risk factors for cutaneous melanoma: a case-control study. *Int J Cancer* 1998; **77**:843–8.
 - 42 Bastian BC, Olshen AB, LeBoit PE *et al.* Classifying melanocytic tumors based on DNA copy number changes. *Am J Pathol* 2003; **163**:1765–70.
 - 43 Landi MT, Bauer J, Pfeiffer RM *et al.* MC1R germline variants confer risk for BRAF-mutant melanoma. *Science* 2006; **313**:521–2.
 - 44 Rees JL. Genetics of hair and skin color. *Annu Rev Genet* 2003; **37**:67–90.
 - 45 Jee SH, Lee SY, Chiu HC *et al.* Effects of estrogen and estrogen receptor in normal human melanocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; **199**:1407–12.
 - 46 Schmidt AN, Nanney LB, Boyd AS *et al.* Oestrogen receptor-beta expression in melanocytic lesions. *Exp Dermatol* 2006; **15**:971–80.
 - 47 Rouzaud F, Kadekaro AL, Abdel-Malek ZA *et al.* MC1R and the response of melanocytes to ultraviolet radiation. *Mutat Res* 2005; **571**:133–52.
 - 48 Scott MC, Suzuki I, Abdel-Malek ZA. Regulation of the human melanocortin 1 receptor expression in epidermal melanocytes by paracrine and endocrine factors and by ultraviolet radiation. *Pigment Cell Res* 2002; **15**:433–9.
 - 49 Mogil JS, Wilson SG, Chesler EJ *et al.* The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; **100**:4867–72.
 - 50 Smith MA, Fine JA, Barnhill RL *et al.* Hormonal and reproductive influences and risk of melanoma in women. *Int J Epidemiol* 1998; **27**:751–7.
 - 51 Karagas MR, Zens MS, Stukel TA *et al.* Pregnancy history and incidence of melanoma in women: a pooled analysis. *Cancer Causes Control* 2006; **17**:11–19.
 - 52 Kravdal O. Is the relationship between childbearing and cancer incidence due to biology or lifestyle? Examples of the importance of using data on men. *Int J Epidemiol* 1995; **24**:477–84.
 - 53 Kaae J, Andersen A, Boyd HA *et al.* Reproductive history and cutaneous malignant melanoma: a comparison between women and men. *Am J Epidemiol* 2007; **165**:1265–70.
 - 54 Calle EE, Thun MJ. Obesity and cancer. *Oncogene* 2004; **23**:6365–78.
 - 55 Beral V, Ramcharan S, Faris R. Malignant melanoma and oral contraceptive use among women in California. *Br J Cancer* 1977; **36**:804–9.
 - 56 Zanetti R, Franceschi S, Rosso S *et al.* Cutaneous malignant melanoma in females: the role of hormonal and reproductive factors. *Int J Epidemiol* 1990; **19**:522–6.

Research article

Open Access

Socio-economic class, rurality and risk of cutaneous melanoma by site and gender in Sweden

Beatriz Pérez-Gómez*^{1,2}, Nuria Aragonés^{1,2}, Per Gustavsson³,
Virginia Lope^{1,2}, Gonzalo López-Abente^{1,2} and Marina Pollán^{1,2}

Address: ¹Cancer and Environmental Epidemiology Unit, National Centre for Epidemiology, Carlos III Institute of Health, Madrid, Spain, ²Consortium for Biomedical Research in Epidemiology & Public Health (CIBER en Epidemiología y Salud Pública – CIBERESP), Carlos III Institute of Health, Madrid, Spain and ³Division of Occupational and Environmental Medicine, Department of Public Health Sciences, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Email: Beatriz Pérez-Gómez* - bperez@isciii.es; Nuria Aragonés - naragones@isciii.es; Per Gustavsson - per.gustavsson@sll.se; Virginia Lope - vicarvajal@isciii.es; Gonzalo López-Abente - glabente@isciii.es; Marina Pollán - mpollan@isciii.es

* Corresponding author

Published: 25 January 2008

Received: 29 June 2007

BMC Public Health 2008, 8:33 doi:10.1186/1471-2458-8-33

Accepted: 25 January 2008

This article is available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/8/33>

© 2008 Pérez-Gómez et al; licensee BioMed Central Ltd.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

Background: Cutaneous melanoma (CM) is a cancer usually associated with high socio-economic level in the literature. Few studies have, however, assessed this relationship by gender and site or the association between CM and rurality.

Methods: A major-sized historical occupational Swedish cohort comprising 2,992,166 workers was used to estimate relative risk of cutaneous melanoma, broken down by gender and anatomical site, for occupational sectors (as a proxy of socio-economic class) and rurality. To this end, Poisson models were fitted for each site in men and women, including occupational sector and town size, with adjustment for age, period of diagnosis and geographical area as possible confounding factors.

Results: White collar workers presented a marked increased of risk in men in all melanoma cases, as well as in trunk, upper and lower limbs. This pattern was less clear for women, in which some heterogeneity appeared, as low risks in lower socioeconomic sectors in trunk, or risk excesses in white collar workers in lower limbs did not achieve statistical significance. Males also showed significant differences in risk by rural/urban distribution, but in women this association was limited to CM of lower limb. Risk of CM of head/neck did not vary by occupational sector or town size, thus depicting a specific epidemiological profile, which proved common to both sexes.

Conclusion: While differences in risk between men and women could suggest greater homogeneity in UV-exposure behaviour among women, the uniform risk pattern in head and neck melanoma, present in both sexes, might support the coexistence of different aetiological pathways, related to anatomical site.

Background

Cutaneous melanoma (CM) is one of the neoplasms more usually associated with higher social class [1-5]. As

ultraviolet radiation (UV) is the main aetiological agent for CM, this relationship has been attributed to differences in UV-exposure-related behaviour. The sun is con-

sidered responsible for almost 65% of cases [6], mainly through intermittent exposure [7] during summer holidays, something that tends to be more usual among persons having a higher socio-economic class [2] and residing in larger towns [8]. Sun-bed use [9] has also been related to increased CM risk; and other lifestyle-related exposures in which social class might differ, such as occupation [10,11], tobacco or alcohol use [12], diet [13], or contraceptive use [14], have been studied as possible modifiers of melanoma risk, albeit with inconclusive results.

Nevertheless, most studies on socio-economic level and melanoma have mainly focused on men, and anatomical site has not usually been addressed [4,15]. Several authors have suggested the coexistence of different site-related biological pathways [16] that could possibly lead to melanoma. Hence, as reported [17-20], risk factors might conceivably differ by site, which would justify the interest in studying risk factors for each anatomical location separately.

Using a major-sized occupational Swedish historical cohort [21], comprising almost 3 million persons followed up from 1971 to 1989, we studied the relationship between occupational sector (a surrogate indicator of socio-economic class), rurality and melanoma incidence by site and sex, duly adjusted for age, period of diagnosis and latitude. The homogeneity of the population and the relatively low immigration rate across the study period served to reduce any possible confounding due to racial patterns.

Methods

This historical cohort was made up of 1,890,497 Swedish men and 1,101,669 women employed at the time of the 1970 census, present in the 1960 census, alive and aged 25–64 years on 1 January 1971, and followed up until the end of 1989. Whereas two thirds of the female cohort members were full-time workers – 23% working 20–34 hours and 11% working under 20 hours per week – 97% of males were full-time workers – 2% working 20–34 hours and 0.9% working under 20 hours per week.

Information was drawn from the following two linked data sets [22]: 1) the Swedish Cancer Environment Register, with information on incident cases, used to compute specific rate numerators; and 2) a background population register comprising all individuals in the 1970 census, with information on occupation and residence in 1970, and, where applicable, date of death, used to calculate specific rate denominators. Melanoma was coded under rubric 190 of the International Classification of Diseases (7th revision), in which the fourth digit specifies body site. *In situ* melanomas were included. All head and neck

melanomas were analysed jointly. Cutaneous melanomas with multiple or unspecified sites respectively represented 0.7% and 10.6% of all registered melanomas in men, and 0.4% and 9.8% in women. These cases were not included in the site-specific analysis.

Occupational sectors were used as surrogate indicators of social class. In the Nordic Classification of Occupations, each occupation is represented by a three-digit number. The code represents occupations rather than industrial sectors, e.g., an engineer working in a steel factory is included in sector 0 – professional/technical workers – and not in sector VII or VIII, which together include all blue-collar workers in the same factory. The first digit refers to one of 10 major occupational sectors (0–9), with the following figures representing increasingly detailed levels of disaggregation in accordance with the specific job. Hence, this categorisation enables manual to be distinguished from non-manual occupations, which often require longer education and are associated with higher socio-economic status. The two production sectors (VII+VIII) were pooled and then joined with Sector V (Mining/quarrying), which had a very low number of cases. Rurality was measured by size of town of residence in 1970 (<2000, 2000–20,000, 20,001–100,000 and >100,000 inhabitants). The exact number of person-years that each subject contributed to the study was allocated to the corresponding cells of the variables of stratification, namely: occupational sector; county and rurality; five-year age-group; and 5-year calendar period. Age and period were time-dependent variables.

Log-linear Poisson models were fitted to estimate relative risks (RRs), assuming that the observed number of cases was distributed in each stratum as a Poisson variable, with person-years as offset. In a first step, a Poisson model for all cases of cutaneous melanoma, adjusted for sex, age, period, occupational sector and town size, was used to group Swedish counties into three, geographically meaningful areas, according to whether their RRs were under 0.85 (Northern Sweden), from 0.85 to 1.15 (Central Sweden), or over 1.15 (Southern Sweden); thus, this new variable could be considered as a surrogate for regular environmental sun exposure. Additional log-linear Poisson models were then fitted to estimate adjusted relative risks for each gender and anatomical site separately, with respect to occupational sector and town size, adjusted for geographical area, age group and period of diagnosis.

Results

Across follow-up, a total of 6187 cases of cutaneous melanoma were observed among men, with trunk accounting for 51%, head/neck and upper limbs for 12% each, and lower limbs for an additional 11%. Among women, 3598 cases of cutaneous melanoma were diag-

nosed, with lower limbs being the most frequent location (38%), followed by trunk (23%), upper limbs (18%) and finally, head/neck (11%).

Table 1 summarises the main results. Overall, the RRs for different sectors depict a socio-economic dichotomy in men, with excess risk in sectors 0–III (white-collar workers) and lower risks in production sectors, agriculture and transport. Sector IX (Services and military work), which includes an heterogeneous group of occupations, such as civilian protective service workers – policemen, fire-fighters, ...-, members of the armed forces and building caretakers, presents an intermediate position. Sectors 0–III also show risk excesses in trunk, and a negative association with production/mining and agriculture, forestry and fishing works. Upper and lower limbs had a similar pattern, with the exception of sector III (sales work).

This socioeconomic dichotomy of risk was not as clear among women, in that only professionals (sector 0) and bookkeeping/clerical workers (sector II) displayed a higher risk of melanoma, with the lowest risks being observed for the production and services sectors. Most women within sector IX (Services) are kitchen maids, nursemaids, housekeeping service workers or cleaners, which can be considered low socioeconomic status jobs. Site analysis reflected this general pattern, but also showed a significant risk excess in administrative and managerial workers specifically limited to upper limbs melanomas, and in transport and communication works in lower limbs. Trunk did not present significant differences of risk in lower socioeconomic sectors.

However, the most noteworthy result in site analyses was that both sexes shared a certain uniformity of risk for head/neck melanoma, which did not vary by occupational sector.

Insofar as rural/urban distribution was concerned, significant differences were observed among men, with a small increase in risk in towns of 2,000–20,000 inhabitants, and higher RRs in larger towns, though this pattern mainly reflected the distribution observed in trunk melanoma. Among women, the rural/urban gradient was confirmed in legs only. Once again, the effect of town size seemed irrelevant for head/neck in both sexes.

Discussion

One of the clearest results in our analysis is the specific risk pattern shared by both sexes for head/neck melanoma, in which the influence of socio-economic class and town-size is negligible. Interestingly, this is the only location with a similar proportion of cases in males and females. These results are coherent with regular unintentional sun exposure, and reinforce the previously sug-

gested specificity of the epidemiological – and perhaps biological – profile of head/neck melanoma [23–27], with a higher percentage of lentigo malignant melanoma, an older age at diagnosis [25], and a higher proportion of cases with skin damage associated with chronic sun exposure [23].

In the other sites, our results confirm the well-known relationship between socio-economic class and melanoma risk in men [28], indicating that white-collar sectors registered a clear excess risk of melanoma in trunk, and upper and lower limbs. These results agree with those also reported for Sweden by Hemminki et al [29,30], which found that CM displayed one of the strongest, long-standing associations with higher educational levels across the sexes, an increased risk among professionals and a lower risk in agriculture, with differences being more intense in men versus women.

We also found a weaker association between melanoma and social class among women, where some heterogeneity also appeared. The risk excess found in transport and communication sector in lower limbs cannot probably be attributed to socioeconomic differences, and might be related with the higher incidence observed in specific occupations, such as motor-vehicle or tram drivers and telephone operators [11].

Occupation and residence in 1970 are assumed to be unchanged for the follow-up period of the subjects, as we have no individual information on changes vis-à-vis our cohort, something that could be regarded as a limitation of this study. However, this might be less significant in an analysis centred on occupational sectors rather than on risks posed by specific jobs. There are also ecological data showing that in Sweden the employment market was quite stable during the study period. According to Oyer et al [31], in 1974 over 92% of white-collar workers and over 88% of blue-collar workers in private firms had been employed for at least three years in the firm for which they were then working; job change became less common in Sweden from 1974 to 1982 and then became dramatically more common by 1990. The stability seems to have been more relevant in white-collar workers. Lazear et al [32] reported that in the 1971 Swedish workers cohort, about half of all white-collar workers remained in the same occupation over the 20-year period, suggesting a strong attachment to occupations for most of these, and that no gender-related differences were in evidence. In contrast, from 1974 to 1982 the number of blue-collar workers decreased because these workers moved over to the white-collar sector, part-time work or the public sector [31]. Average white-collar wages dropped by 8.5%, while blue-collar wages dropped by only 3.4%, thereby reducing the gap between blue- and white-collar wage levels. The

Table 1: Relative Risk of cutaneous melanoma by occupational sector and rurality in a Swedish cohort.

Occupational sector**	Py.	All cases			Head and neck			Trunk			Upper limbs			Lower limbs		
		C	RR	95% CI	C	RR	95% CI	C	RR	95% CI	C	RR	95% CI	C	RR	95% CI
Men																
0 Professional/technical work.	6207331	1403	1.16	1.10 – 1.23	142	1.09	0.91 – 1.29	720	1.16	1.08 – 1.26	189	1.22	1.05 – 1.42	164	1.12	0.95 – 1.31
I Admin/managerial work.	1130346	333	1.27	1.15 – 1.41	31	1.02	0.74 – 1.40	166	1.23	1.07 – 1.42	47	1.41	1.09 – 1.84	43	1.44	1.09 – 1.89
II Bookkeeping & clerical work.	1490061	351	1.14	1.03 – 1.25	34	0.96	0.71 – 1.31	188	1.19	1.05 – 1.36	46	1.17	0.89 – 1.52	45	1.22	0.93 – 1.60
III Sales work.	2542799	576	1.10	1.02 – 1.19	67	1.14	0.91 – 1.43	311	1.16	1.04 – 1.29	72	1.07	0.86 – 1.34	64	1.03	0.82 – 1.29
IV Agric./forestry/fishing	3303350	504	0.77	0.70 – 0.85	98	0.99	0.79 – 1.24	217	0.67	0.59 – 0.77	64	0.79	0.61 – 1.02	48	0.73	0.55 – 0.98
VI Transport & communic.	2849849	488	0.88	0.81 – 0.95	54	0.85	0.66 – 1.09	275	0.97	0.86 – 1.08	57	0.80	0.63 – 1.02	52	0.79	0.62 – 1.02
V-VII-VIII Production/mining	14135070	2167	0.78	0.74 – 0.82	309	0.90	0.79 – 1.03	1107	0.79	0.74 – 0.84	255	0.71	0.62 – 0.82	231	0.71	0.61 – 0.82
IX Services & military work.	1700362	365	1.02	0.93 – 1.12	46	1.08	0.83 – 1.42	180	0.99	0.87 – 1.13	47	1.03	0.79 – 1.34	51	1.21	0.94 – 1.56
Women																
0 Professional/technical work.	4774089	858	1.10	1.02 – 1.19	68	0.86	0.66 – 1.11	221	1.27	1.06 – 1.52	156	1.12	0.94 – 1.34	328	1.11	0.97 – 1.26
I Admin/managerial work.	211219	39	1.03	0.78 – 1.36	4	0.92	0.39 – 2.20	5	0.63	0.29 – 1.36	14	2.02	1.26 – 3.23	14	0.98	0.62 – 1.56
II Bookkeeping & clerical work.	4333725	799	1.12	1.03 – 1.22	58	0.83	0.63 – 1.10	197	1.23	1.02 – 1.48	154	1.22	1.02 – 1.47	309	1.13	0.98 – 1.29
III Sales work.	2589201	467	1.00	0.91 – 1.10	50	0.90	0.67 – 1.20	108	1.11	0.90 – 1.37	84	0.97	0.78 – 1.20	181	1.03	0.88 – 1.20
IV Agric./forestry/fishing	968652	173	0.98	0.84 – 1.15	33	1.32	0.90 – 1.94	40	1.19	0.86 – 1.65	33	0.89	0.63 – 1.25	53	0.86	0.66 – 1.13
VI Transport & communic.	7404688	142	1.12	0.96 – 1.31	18	1.37	0.89 – 2.11	26	0.94	0.65 – 1.34	18	0.79	0.52 – 1.19	66	1.37	1.09 – 1.72
V-VII-VIII Production/mining	2345706	381	0.86	0.77 – 0.95	52	0.94	0.71 – 1.26	89	0.99	0.79 – 1.24	57	0.68	0.53 – 0.88	137	0.83	0.70 – 0.98
IX Services & military work.	4845690	739	0.84	0.77 – 0.91	116	0.99	0.79 – 1.24	146	0.83	0.68 – 1.01	132	0.79	0.65 – 0.95	265	0.82	0.71 – 0.94
Town size (pop.)																
Men																
Under 2,000 inhabitants*	9949869	1463	1.00		243	1.00		709	1.00		177	1.00		140	1.00	
2,000–20,000	8178533	1415	1.17	1.08 – 1.27	164	0.96	0.77 – 1.19	724	1.17	1.05 – 1.31	187	1.27	1.02 – 1.59	173	1.43	1.13 – 1.82
20,001–100,000	8382606	1698	1.37	1.26 – 1.48	199	1.14	0.93 – 1.41	869	1.38	1.24 – 1.53	214	1.41	1.13 – 1.76	201	1.61	1.27 – 2.04
Over 100,000	6848160	1611	1.31	1.21 – 1.42	175	1.02	0.82 – 1.28	862	1.34	1.20 – 1.50	199	1.31	1.04 – 1.65	184	1.53	1.20 – 1.96
Women																
Under 2,000 inhabitants*	4442561	707	1.00		97	1.00		160	1.00		138	1.00		242	1.00	
2,000–20,000	4995511	832	1.08	0.97 – 1.20	95	1.09	0.80 – 1.49	198	1.11	0.89 – 1.39	145	0.95	0.74 – 1.22	309	1.13	0.94 – 1.35
20,001–100,000	5850561	1010	1.14	1.03 – 1.27	109	1.07	0.79 – 1.45	235	1.16	0.93 – 1.44	168	0.95	0.75 – 1.22	381	1.24	1.04 – 1.47
Over 100,000	5520117	1049	1.07	0.96 – 1.19	98	0.80	0.58 – 1.10	239	1.13	0.90 – 1.42	197	0.98	0.77 – 1.26	421	1.23	1.03 – 1.46

RR: Relative risk Py: person-year CI: Confidence interval C: Cases
 Models included both town size and occupational sector. All risks were also adjusted for age, period of diagnosis and geographical distribution

* Reference category

** Reference: average rate for all sectors

above-mentioned trend mainly reduced socio-economic differences among the groups during our follow-up period, yet even with this increased homogenisation there was an association between melanoma and occupational sector.

The significant correlation reported in Sweden between high travelling frequency to sunny countries and higher social classes [2] or high education [33] might explain the gradation observed, as the increased risk present in normally covered anatomical locations among white-collar workers, particularly in office jobs [2,34], has been attrib-

uted to intermittent leisure-time sun exposure [35]. However, the lack of direct personal data on sun-exposure patterns, which constitutes the main limitation in this analysis, prevents us from identifying whether any other factor associated with social class, apart from UV exposure, might also account for the association observed.

The different distribution of risk by gender could reflect a different labour structure: over 50% of women versus 1/3 of men belong to sectors 0–III, and low-income female jobs are in all likelihood included under sales/clerical work, whereas the worst-paid men work in production

sectors. Thus, job category might be less accurate for estimating socio-economic level in women than it is in men. Indeed, other authors [1] have preferred husbands' occupations for measuring female social class. However, this approach is losing validity [36], given the increased participation of women in the workforce – close on 50% in Sweden in the 1970s [37] – as well as the rise in female-headed households.

An alternative explanation of these results could be a greater uniformity of risk among females. Tanning habits such as outdoor sunbathing [38] or sun-bed use [39] are widespread among the entire female Swedish population, much more so than they are among men. It should be also noted that our cohort solely included employed persons. Whilst this restriction enabled us to use individual occupation as a surrogate measure for socio-economic class for both sexes, it also implied that the cohort had a higher proportion of men, since only half of the female population in the selected age-groups was occupied, in contrast with Swedish men, who were active in almost all cases [37]. Within their respective populations, working females, who differ from home workers in many lifestyle-related factors [40], could constitute a more homogeneous subgroup than do working men.

The different melanoma risk patterns by town size for males and females, something that cannot be attributed to occupational misclassification, might also support this possibility. Although the association between melanoma and rurality has not been studied in great detail, lower risks are generally found in small towns [41], which may probably reflect behavioural differences [33]. Insofar as town size is concerned, in Sweden the propensity to migrate decreased slightly during our follow-up period [42]: in all, from 1971 to 1996 the number of people migrating across municipal borders decreased from 5.1% to 4.5% of the population. Migration led to dispersion of the population in the 1970s. Thereafter, the larger urban areas had a net inward-migration in the first half of the 1980s but this was followed by a net outward-migration in the latter half of the decade.

Again, town size in Sweden has been shown to be related to frequency of foreign travel, estimated on the basis of passport use [8]. Aase et al [43] also described higher incidences in Norwegian towns of over 10,000 inhabitants, in spite of a certain tendency towards convergence over time. A similar result was likewise found among both sexes in The Netherlands [44]. It should be noted that other authors have not observed a clear relationship between melanoma and town size [45].

Nowadays, low-cost airlines and all-inclusive package holidays have made trips to sunny destinations affordable

for many persons. Sunbed use has also become more common. This increasingly generalised UV exposure may perhaps lead to a more uniform distribution of risk by social class or town size in the future. Moreover, the association with social class may even be reversed, should sun-protective behaviour become the norm among higher social strata, much in the same way as has happened with tobacco use.

Conclusion

The size of our cohort and the large number of cases registered rendered it possible for us to study and compare melanoma incidence patterns by socio-economic class and rurality between the sexes and among sites, simultaneously. While differences in risk between men and women could suggest greater homogeneity in UV-exposure behaviour among women, the uniform risk pattern in head and neck melanoma present in both sexes might support the coexistence of different aetiological pathways, related to anatomical site. Our results serve as a reminder that site and gender should always be considered in cutaneous melanoma research.

Competing interests

The author(s) declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

BP, PG & MP conceived the study, GL, VL, NA & BP performed the statistical analyses and BP drafted the manuscript. All authors have read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

The authors wish to thank: Michael Benedict for his help with the English; and M.J. Sánchez del Corral and P. Lozano for their assistance with the bibliographic material.

References

1. Lee JA, Strickland D: **Malignant melanoma: social status and outdoor work.** *Br J Cancer* 1980, **41**:757-763.
2. Vagero D: **Melanoma and other tumours of the skin among office, other indoor and outdoor workers in Sweden 1961-1979.** *Br J Cancer* 1986, **53**:507-512.
3. Bouchardey C, Schuler G, Minder C, Hotz P, Bousquet A, Levi F, Fisch T, Torhorst J, Raymond L: **Cancer risk by occupation and socio-economic group among men – a study by the Association of Swiss Cancer Registries.** *Scand J Work Environ Health* 2002, **28**:1-88.
4. Reyes-Ortiz CA, Goodwin JS, Freeman JL: **The effect of socioeconomic factors on incidence, stage at diagnosis and survival of cutaneous melanoma.** *Med Sci Monit* 2005, **11**:RA163-RA172.
5. Rimpela AH, Pukkala EI: **Cancers of affluence: positive social class gradient and rising incidence trend in some cancer forms.** *Soc Sci Med* 1987, **24**:601-606.
6. Armstrong BK, Kricger A: **How much melanoma is caused by sun exposure?** *Melanoma Res* 1993, **3**:395-401.
7. Elwood JM, Jopson J: **Melanoma and sun exposure: an overview of published studies.** *Int J Cancer* 1997, **73**:198-203.
8. Eklund G, Malec E: **Sunlight and incidence of cutaneous malignant melanoma. Effect of latitude and domicile in Sweden.** *Scand J Plast Reconstr Surg* 1978, **12**:231-241.

9. Westerdahl J, Ingvar C, Masback A, Jonsson N, Olsson H: **Risk of cutaneous malignant melanoma in relation to use of sunbeds: further evidence for UV-A carcinogenicity.** *Br J Cancer* 2000, **82**:1593-1599.
10. Perez-Gomez B, Pollan M, Gustavsson P, Plato N, Aragonés N, Lopez-Abente G: **Cutaneous melanoma: hints from occupational risks by anatomic site in Swedish men.** *Occup Environ Med* 2004, **61**:117-126.
11. Perez-Gomez B, Aragonés N, Gustavsson P, Plato N, Lopez-Abente G, Pollan M: **Cutaneous melanoma in Swedish women: Occupational risks by anatomic site.** *Am J Ind Med* 2005, **48**:270-281.
12. Westerdahl J, Olsson H, Masback A, Ingvar C, Jonsson N: **Risk of malignant melanoma in relation to drug intake, alcohol, smoking and hormonal factors.** *Br J Cancer* 1996, **73**:1126-1131.
13. Veierod MB, Thelle DS, Laake P: **Diet and risk of cutaneous malignant melanoma: a prospective study of 50,757 Norwegian men and women.** *Int J Cancer* 1997, **71**:600-604.
14. Karagas MR, Stukel TA, Dykes J, Miglionico J, Greene MA, Carey M, Armstrong B, Elwood JM, Gallagher RP, Green A, Holly EA, Kirkpatrick CS, Mack T, Osterlind A, Rosso S, Swerdlow AJ: **A pooled analysis of 10 case-control studies of melanoma and oral contraceptive use.** *Br J Cancer* 2002, **86**:1085-1092.
15. Singh GK, Miller BA, Hankey BF, Edwards BK: **Area Socioeconomic Variations in U.S. Cancer Incidence, Mortality, Stage, Treatment, and Survival, 1975-1999. [4], -NIH Publication No. 03-5417.** In *NCI Cancer Surveillance Monograph Series* Bethesda, National Cancer Institute; 2003.
16. Rivers JK: **Is there more than one road to melanoma?** *Lancet* 2004, **363**:728-730.
17. Cho E, Rosner BA, Colditz GA: **Risk factors for melanoma by body site.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, **14**:1241-1244.
18. Siskind V, Whiteman DC, Aitken JF, Martin NG, Green AC: **An analysis of risk factors for cutaneous melanoma by anatomical site (Australia).** *Cancer Causes Control* 2005, **16**:193-199.
19. Masback A, Westerdahl J, Ingvar C, Olsson H, Jonsson N: **Clinical and histopathological characteristics in relation to aetiological risk factors in cutaneous melanoma: a population-based study.** *Melanoma Res* 1999, **9**:2-97.
20. Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, Hughes MC, Hayward NK, Green AC: **Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma.** *J Natl Cancer Inst* 2003, **95**:806-812.
21. Barlow L, Eklund G: **[Opening of a new database for research scientists. FoB 60 and 70 linked with the cancer registry].** *Lakartidningen* 1995, **92**:1344, 1347.
22. Centre for Epidemiology: **Cancer Miljöregistret 1960-1970 [Cancer environment register 1960-1970, in Swedish].** In *EpiC Rapport Volume 4.* Stockholm, Swedish National Board of Health and Welfare; 1994.
23. Stang A, Stabenow R, Eisinger B, Jockel KH: **Site- and gender-specific time trend analyses of the incidence of skin melanomas in the former German Democratic Republic (GDR) including 19351 cases.** *Eur J Cancer* 2003, **39**:1610-1618.
24. Whiteman DC, Parsons PG, Green AC: **p53 expression and risk factors for cutaneous melanoma: a case-control study.** *Int J Cancer* 1998, **77**:843-848.
25. Whiteman DC, Stickley M, Watt P, Hughes MC, Davis MB, Green AC: **Anatomic site, sun exposure, and risk of cutaneous melanoma.** *J Clin Oncol* 2006, **24**:3172-3177.
26. Gillgren P, Mansson BE, Frisell J, Johansson H, Larsson O, Ringborg U: **Epidemiological characteristics of cutaneous malignant melanoma of the head and neck—a population-based study.** *Acta Oncol* 1999, **38**:1069-1074.
27. Newell GR, Sider JG, Bergfelt L, Kripke ML: **Incidence of cutaneous melanoma in the United States by histology with special reference to the face.** *Cancer Res* 1988, **48**:5036-5041.
28. Pion IA, Rigel DS, Garfinkel L, Silverman MK, Kopf AV: **Occupation and the risk of malignant melanoma.** *Cancer* 1995, **75**:637-644.
29. Hemminki K, Zhang H, Czene K: **Socioeconomic factors in cancer in Sweden.** *Int J Cancer* 2003, **105**:692-700.
30. Hemminki K, Li X: **Level of education and the risk of cancer in Sweden.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003, **12**:796-802.
31. Oyer P: **Wage Structure and Labor Mobility in Sweden, 1970-1990.** *Forthcoming in Wage Structure, Raises and Mobility: International Comparisons of the Structure of Wages Within and Across Firms* 2007 [<http://faculty-gsb.stanford.edu/oyer/wp/swedenchapter.pdf>]. University of Chicago Press
32. Lazear E, Oyer P: **The Structure of Wages and Internal Mobility.** *American Economic Review* 2004, **94**:212-216.
33. Westerdahl J, Olsson H, Ingvar C, Brandt L, Jonsson PE, Moller T: **Southern travelling habits with special reference to tumour site in Swedish melanoma patients.** *Anticancer Res* 1992, **12**:1539-1542.
34. Beral V, Robinson N: **The relationship of malignant melanoma, basal and squamous skin cancers to indoor and outdoor work.** *Br J Cancer* 1981, **44**:886-891.
35. Armstrong BK: **Epidemiology of malignant melanoma: intermittent or total accumulated exposure to the sun?** *J Dermatol Surg Oncol* 1988, **14**:835-849.
36. Liberatos P, Link BG, Kelsey JL: **The measurement of social class in epidemiology.** *Epidemiol Rev* 1988, **10**:87-121.
37. Andersen A, Barlow L, Engeland A, Kjaerheim K, Lynge E, Pukkala E: **Work-related cancer in the Nordic countries.** *Scand J Work Environ Health* 1999, **25**:1-116.
38. Boldeman C, Branstrom R, Dal H, Kristjansson S, Rodvall Y, Jansson B, Ullen H: **Tanning habits and sunburn in a Swedish population age 13-50 years.** *Eur J Cancer* 2001, **37**:2441-2448.
39. Autier P: **Perspectives in melanoma prevention: the case of sunbeds.** *Eur J Cancer* 2004, **40**:2367-2376.
40. Blair A, Zahm SH, Silverman DT: **Occupational cancer among women: research status and methodologic considerations.** *Am J Ind Med* 1999, **36**:6-17.
41. Doll R: **Urban and rural factors in the aetiology of cancer.** *Int J Cancer* 1991, **47**:803-810.
42. Håkansson Johan: **Impact of migration, natural population change and age composition on the redistribution of the population in Sweden 1970 - 1996.** *Cybergeo, Systèmes, Modélisation, Géostatistiques* 2007): [<http://www.cybergeo.eu/index5615.html>].
43. Aase A, Bentham G: **Gender, geography and socio-economic status in the diffusion of malignant melanoma risk.** *Soc Sci Med* 1996, **42**:1621-1637.
44. Schouten LJ, Meijer H, Huvener JA, Kiemeny LA: **Urban-rural differences in cancer incidence in The Netherlands 1989-1991.** *Int J Epidemiol* 1996, **25**:729-736.
45. DeChello LM, Sheehan TJ: **The geographic distribution of melanoma incidence in Massachusetts, adjusted for covariates.** *Int J Health Geogr* 2006, **5**:31.

Pre-publication history

The pre-publication history for this paper can be accessed here:

<http://www.biomedcentral.com/1471-2458/8/33/prepub>

Publish with **BioMed Central** and every scientist can read your work free of charge

"BioMed Central will be the most significant development for disseminating the results of biomedical research in our lifetime."

Sir Paul Nurse, Cancer Research UK

Your research papers will be:

- available free of charge to the entire biomedical community
- peer reviewed and published immediately upon acceptance
- cited in PubMed and archived on PubMed Central
- yours — you keep the copyright

Submit your manuscript here:
http://www.biomedcentral.com/info/publishing_adv.asp



ORIGINAL ARTICLE

Cutaneous melanoma: hints from occupational risks by anatomic site in Swedish men

B Perez-Gomez, M Pollán, P Gustavsson, N Plato, N Aragonés, G López-Abente

Occup Environ Med 2004;61:117–126. doi: 10.1136/oem.2002.006320

Aims: To improve knowledge of the epidemiology of melanoma by comparing occupational risks of cutaneous melanoma (CM) by anatomic site in Swedish workers.

Methods: Male workers employed in 1970 and living in the country in 1960 were followed up from 1971 to 1989 using the Swedish Registers of Death and Cancer. A more specifically exposed subcohort included men reporting the same occupation in 1960 and 1970. For each location, occupational risk ratios (RRs) were extracted from Poisson regression models adjusted by age, period, town size, and geographical area. To diminish the influence of socioeconomic factors, intrasector analyses, comparing only jobs belonging to the same occupational sector, were performed. Risk patterns for different locations were compared.

Results: High RRs for different sites were found among workers exposed to UV sources (dentists, physiotherapists, and lithographers), and sun exposed workers (harbour masters, and lighthouse/related work). Risk excesses were seen in fur tailors, tanners/fur dressers, patternmakers/cutters, electrical fitters/wiremen, telephone/telegraph installers/repairmen, and some glass/pottery/tile workers. Results for lower and upper limbs were significantly correlated but somewhat independent of those found in thorax, the most frequent location. Correlation between head/neck and thorax was moderate. Specific risk excesses were found for rolling mill workers in head/neck, for chimney sweeps in upper limbs, and for aircraft pilots/navigation/engineers in lower limbs.

Conclusions: High RRs in the trunk among occupations with UV exposure from artificial sources suggest an effect not restricted to exposed sites. An unusual distribution of cases and RRs in chimney sweeps, rolling-mill, or glass/pottery/tile workers suggests local effects of exposures. The not previously reported risk excess in this job and in fur related processes, and the RR in electrical fitters and telephone/telegraph installers deserve further investigation. Disparities between locations, as RRs in thorax and limbs, may reflect differences in aetiological mechanisms.

See end of article for authors' affiliations

Correspondence to:
Dr B Perez-Gomez,
Environmental and Cancer
Epidemiology Area,
National Centre for
Epidemiology, Carlos III
Institute of Health, Sinesio
Delgado 6, 28029
Madrid, Spain; bperez@isciii.es

Accepted 6 March 2003

Although melanoma is one of the neoplasms with higher increases of incidence in the past 20 years, especially in fair skinned populations,¹ its aetiology remains poorly understood. Familial cases represent only 4–15%,² reflecting the fact that environmental factors are the most probable aetiological agents. Even among subjects with germline mutations in the CDKN2A gene, which are the most common cause of inherited susceptibility, the penetrance presents a geographical variation in agreement with rates observed in the general population.³ Thus, environmental factors might also have an important role in familial melanoma. Nowadays, sun exposure is the only generally acknowledged aetiological agent,⁴ complemented with the increased susceptibility that some cutaneous and pigmentary characteristics confer to sunburn,⁵ which have been recently associated with certain melanocortin-1 receptor polymorphisms.⁶ Sunlamps and sunbeds have also been related to the occurrence of this neoplasm.^{7, 8}

Differences in exposure or skin contact with harmful agents, including UV sources, might be linked, not only with the risk of the disease, but also with the anatomic site where it appears. Melanoma is more frequently found in covered parts of the body, not usually exposed to sunlight. Both sexes have a different site distribution: while the trunk is the most common location in men, legs are the primary site in women, and this different pattern is consistent in countries with large variation in latitude.⁹ Differences in trends by site have also been described.^{10–13} Some anatomic locations depict specific epidemiological features, such as a predominance of lentigo

malignant melanoma and an older age at diagnosis in the head and neck.¹⁴ These differences have been related to patterns of sun exposure,^{15–17} or with a site dependent susceptibility of melanocytes.¹⁸ Others have suggested the existence of different pathways that could be related with anatomic site.^{19, 20}

Occupational settings present a large variation in environmental exposures by anatomic site; consequently, comparison of anatomic risk distributions might be a source of hypothesis about the aetiology of this neoplasm. This approach led some authors to suggest that the increased risk of melanoma in white collar workers, particularly in office jobs,^{21, 22} and its preference for normally covered sites, could be due to the effect of intermittent sun exposure.^{4, 23, 24} Recently the Association of Swiss Cancer Registries²⁵ has included melanoma by site in its global analysis of cancer per occupation. However, their data source is a pool of several registries with different occupational classifications and they use as reference all registered cases, which could underestimate effects in jobs highly exposed to carcinogens.

Our main objective is to study in a more comprehensive way the relation between occupation and melanoma in men by giving a comparative view of occupational risks of this neoplasm by sites within a whole country. The high rate of

Abbreviations: CM, cutaneous melanoma; RR, risk ratio; UV, ultraviolet; PCBs, polychlorinated biphenyls

Main messages

- Some occupations, such as electrical fitters, show a general risk excess of cutaneous melanoma, suggesting the existence of general promoting factors, while others have only site specific excesses, suggesting local effects of exposures.
- If occupational exposure to artificial UV devices increases the risk of cutaneous melanoma, its effect is not limited to exposed sites.
- Disparities between locations, such as RRs in thorax and limbs, may reflect differences in aetiological mechanisms.

Policy implications

- The not previously reported excess risk found in fur related processes, and in glass/pottery/tile works, should be further investigated

incidence of melanoma in Sweden²⁶ and the availability of a large historical cohort²⁷ make this country an ideal candidate for this analysis. This is a more homogeneous population, and the restriction imposed on all members of the cohort of being present in both the 1960 and 1970 censuses assures their residence in the country for at least 10 years.

The relation between total melanoma and occupation has already been studied in Sweden with a related cohort²⁸ and with our material, although with a shorter follow up period²⁹ or in the context of a general study relating occupation and all types of cancer.^{30, 31} None of these has focused on site specific analysis, nor has taken into account some of the main confounders already described for this country,³² such as urban/rural distribution (probably a proxy of travel habits to sunny countries),³³ and geographical distribution (reflecting environmental UV exposure). Socioeconomic class has not been considered in these previous studies, despite its well known relation with melanoma,^{22, 34, 35} which is thought to reflect lifestyle differences.

Our study presents site specific job title relative risks adjusted by town size and geographical distribution, and is based on comparisons within occupational sectors, to compare people with a more homogeneous socioeconomic status. We have also compared site risk distributions in order to determine any disparities or similarities between locations that could point to possible aetiological differences.

METHODS

The base population for this historical cohort was made up of Swedish men gainfully employed at the time of the 1970 census, present in the 1960 census, and still alive and aged 25–64 years on 1 January 1971. The cohort included 1 890 497 men followed up until the end of 1989, and, inside it, a subcohort including only those with the same occupation in both the 1960 and 1970 censuses, comprising 755 728 men.

Information was drawn from two linked data sets: (1) the Swedish Cancer Environment register, providing information on incident cases and including a number of demographic variables from the 1960 and 1970 censuses, which was used to compute specific rate numerators; and (2) a background population register comprising all individuals in the 1970 census, with information on occupation and residence in 1970, occupation in 1960, and, if applicable, date of death. This register was used to calculate specific rate denominators. The record linkage between these two registers has been described in detail elsewhere.³⁶ Melanoma was coded 190 in the International Classification of Diseases (7th revision). The fourth digit specifies anatomic site. All head and neck melanomas have been analysed together. It must be taken into account that cutaneous melanomas with multiple sites or non-specified location are included in the global melanoma

data but not in the site analysis. They made up 0.7% and 10.6% of all registered melanomas respectively.

Person-years in each of 278 occupations were accumulated from 1971 until the date of death or up to the end of 1989. The overall person-time that each worker contributed to the study was allocated to the corresponding cells of the variables of stratification. These were occupation, county and size of town of residence in 1970, five year age classes, and the following calendar periods: 1971–75, 1976–80, 1981–85, and 1986–89. Occupation, town size, and county, drawn from the 1970 census, were regarded as fixed variables, while age and period were time dependent. Clayton's algorithm³⁷ was used in calculating the exact number of person-years.

Occupation was classified according to the Nordic Classification of Occupations.³⁶ Every occupation is represented by a three digit number. The first digit refers to one of 10 major occupational sectors (0–9), where higher numbers indicate manual occupations and lower numbers non-manual occupations, often requiring longer education and associated with a higher socioeconomic status. Expected cases were calculated for each occupation using the age-period specific rates for the whole cohort as referent. They were initially used to calculate age-period standardised incidence ratios (SIR).

On the assumption that the observed number of cases was distributed in each stratum as a Poisson variable, log-linear Poisson models were fitted to estimate risk ratios (RRs). First, the classification of Swedish counties into low, medium, or high risk for melanoma was carried out using a Poisson model adjusted by sex, age, period, occupational sector, and town size, and taking as reference the incidence for the whole country. Counties were grouped into three intervals according with their RRs: <0.85, 0.85–1.15, or >1.15 (see fig 1).

For each sector and occupation, RRs by site, adjusted by town size and geographical area, were calculated using log-linear Poisson models. Town size was included as a confounder since it showed a positive correlation with melanoma risk. In these models, the number of expected cases was introduced as an offset.³⁷ As the expected numbers were computed based on the age and period specific reference rates, RRs were likewise age and period adjusted.

Occupations with at least five observed cases of total cutaneous melanoma were analysed. Each occupation was compared only with others within the same occupational sector. In general, RRs for different sectors in the cohort and subcohort showed a socioeconomic gradation, with risk excesses in sectors 0–III (white collar workers), reduced risks in production sectors, mining, and agriculture, and an intermediate position for sectors VI (transport & communication) and IX (services), though in head/neck this gradation was not so evident. For this reason, we preferred this intrasectorial approach in order to contrast people with a more homogeneous socioeconomic status, though it might underestimate risks if there is any relevant exposure shared by workers in the whole sector (that is, sun exposure in agriculture). Production sectors (sectors VII and VIII) were treated as a single category.

These analyses were also repeated for all cases with the subcohort reporting the same occupation in the 1970 and in 1960 censuses, a more specifically exposed group which has

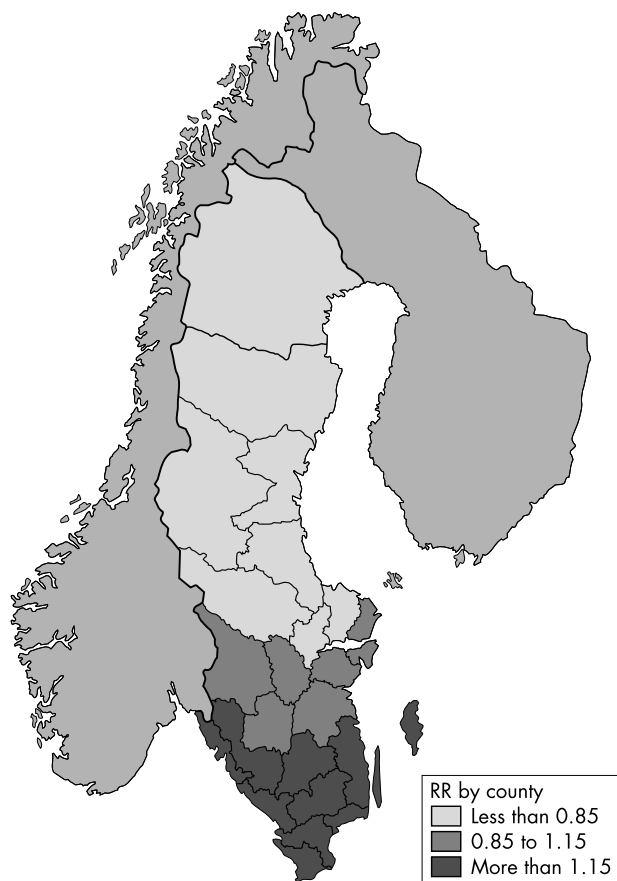


Figure 1 Distribution of risk by county adjusted by sex, age, period, occupational sector, and town size. Whole cohort.

been used mainly to check the consistency of the results found in the general cohort; however, the uneven reduction of the cohort that this restriction implies has several consequences: (1) a lower number of cases by job title, which reduces the statistical power or even makes it impossible to compute the risk in some jobs; (2) the absence of people in jobs which did not exist or were uncommon in men in 1960 (that is, systems analysts and programmers, or nurses), or in occupations with a lower stability (that is, those implying a promotion, such as staff officers); and (3) a slightly different composition of sectors between the subcohort and the cohort.

Logarithms of occupational RRs obtained with the whole cohort were subsequently used to assess similarities and differences in the risk pattern across different locations, using for each comparison all occupations with two or more cases in both locations considered. Results are presented graphically, highlighting occupations with high RRs and those with discrepant RRs for different sites. Pairwise site agreement was tested using Spearman's correlation coefficient.

RESULTS

During follow up, 6187 cases of cutaneous melanoma were found in the whole cohort and 2816 in the subcohort. Thorax and upper limbs accounted for 51% and 12% of the cases respectively in both. Head and neck melanomas were slightly more frequent in the subcohort (12% *v* 14%) and lower limbs in the general cohort (11% *v* 9%).

Tables 1 and 2 show age, period, town size and geographically adjusted intrasectorial RR by job title for all melanomas in the cohort and subcohort, and by sites in the

cohort respectively. All occupations with a minimum of five cases in all melanomas and (a) $RR \geq 1.5$ for global cutaneous melanoma, or (b) a minimum of three cases and $RR \geq 2$ in any site, regardless of its statistical significance, are reported. For comparison purposes, all job titles fulfilling the established criteria were included in both tables. However, those jobs with less than three cases in all the specific sites are only reported in table 1. A higher cut-off has been used for specific sites as higher risks were also expected given the lower number of cases. Due to the complementary character of the information that cohort and subcohort analyses provide, the results of both approaches will be discussed together.

Risks in job titles not included in any of the tables are available, as well as RR using as reference the whole male working population, and can be provided on request. As expected, in this last analysis, a substantial proportion of occupations with increased RR belonged to sectors 0–III.

All cutaneous melanoma (table 1)

In general, results in the whole cohort and in the 60–70 subcohort were quite consistent. Significant increases of risks over 50% in the cohort (13 jobs) and/or in the subcohort (13 jobs) were found in 20 job titles if all cases are considered. In sectors 0–III it should be noted the risk excess found in certain health professions (dentists and physiotherapists/occupational therapists). Librarians/archivists and curators, composers/musicians, and insurance agents had significant RRs only in the subcohort analysis, while an excess of risk in university teachers was found in the cohort analysis alone. Well driller was the only job with increased RR in sector V. In several jobs comprising harbour workers, mostly from sector VI, there was also a significant RR (forwarding/shipping agents, harbour masters, and lighthouse/lock operators/ferry and harbour service assistants), while post office clerks had a consistent but lower RR. Of special interest within production sectors (VII and VIII) can be considered some occupations within textile industry, such as fur tailors and tanners/fur dressers, patternmakers/cutters, and leather good makers. It is also noteworthy that electrical fitters and wiremen, and telephone-telegraph installers and repairmen depicted a significant increased incidence. Another interesting result was the risk excess within the glass/pottery/tile industry, with an important, consistent, and significant RR in non-specified workers, and high and nearly significant RRs for glass formers/cutters. Additionally, truck/conveyor operators and typographers/lithographers had consistent high risks in both the cohort and the subcohort. In sector IX, catering supervisors had significant RRs only in the subcohort analysis, while risk excess among prison/reformatory officials was found in the whole cohort.

Head and neck (table 2)

A significant $RR > 2$ was found in 10 job titles in the cohort analysis. Despite socioeconomic adjustment, most of the high risk jobs belonged to sectors 0–III (chemists, university teachers, ministers/priests, composers/musicians, social workers, bank employees, forwarding/shipping agents, and commercial travellers). Within blue-collar workers, only patternmakers and cutters, rolling-mill workers, non-specified glass/pottery/tile workers, and truck/conveyor operators had a statistically significant RR.

Thorax (table 2)

In six job titles, there was a significant $RR > 2$ in the cohort, and in other three occupations a significant but lower RR was also found. Six of these nine jobs belonged to sectors V–VIII, thus showing a predominance of blue-collar occupations in this site after intrasectorial adjustment.

Table 1 Occupational risk of global cutaneous melanoma in Swedish men (whole cohort and subcohort)

Occupational titles	All cutaneous melanoma							
	Complete cohort				60–70 subcohort			
	C	SIR	Intrasectorial		C	SIR	Intrasectorial	
RR			95% CI	RR			95% CI	
SECTOR 0: Professional & technical work								
011 Chemists	13	129	1.00	0.58 to 1.72	6	207	1.46	0.65 to 3.26
012 Physicists	7	93	0.71	0.34 to 1.49	2	154	1.19	0.30 to 4.76
021 Veterinarians	6	242	1.94	0.87 to 4.34	5	263	2.16	0.90 to 5.21
023 Agricultural researchers/advisors	10	161	1.32	0.71 to 2.46	7	269	2.02	0.96 to 4.27
024 Forestry researchers/advisors	6	182	1.62	0.73 to 3.62	2	167	1.38	0.34 to 5.55
032 Dentists	26	197	1.50	1.02 to 2.21	22	222	1.55	1.01 to 2.37
045 Medical technicians	12	142	1.09	0.62 to 1.92	3	143	0.98	0.31 to 3.04
047 Physiotherap. & occupational therap.	6	199	1.62	0.73 to 3.61	4	571	4.21	1.58 to 11.26
050 Principals, headmasters	19	122	0.98	0.62 to 1.54	7	152	1.12	0.53 to 2.37
051 University, higher education teachers	39	202	1.51	1.10 to 2.08	8	182	1.22	0.60 to 2.45
052 Teachers in theoretical subjects	79	159	1.25	1.00 to 1.57	25	149	1.02	0.69 to 1.53
057 Educational methods advisors	15	158	1.21	0.73 to 2.01	0			
061 Ministers, priests	27	158	1.35	0.92 to 1.99	22	169	1.37	0.89 to 2.11
071 Judges & other lawyers in courts of law	10	187	1.40	0.75 to 2.61	7	233	1.57	0.75 to 3.32
073 Lawyers in private practice	9	202	1.51	0.79 to 2.91	6	200	1.34	0.60 to 3.01
074 Corporation & organisation lawyers	6	217	1.63	0.73 to 3.63	2	250	1.73	0.43 to 6.95
087 Composers & musicians	14	192	1.45	0.86 to 2.46	12	293	1.96	1.11 to 3.48
092 Social workers	22	181	1.43	0.94 to 2.17	6	261	1.81	0.81 to 4.05
093 Librarians, archivists, & curators	10	138	1.04	0.56 to 1.94	8	381	2.65	1.32 to 5.33
SECTOR II: Bookkeeping & clerical work								
290 Secretaries, typists, & related workers	15	174	1.39	0.83 to 2.33	3	333	2.49	0.79 to 7.92
292 Bank employees (general bank work)	23	160	1.21	0.79 to 1.85	8	200	1.41	0.68 to 2.95
294 Forwarding & shipping agents	33	236	1.79	1.25 to 2.56	13	265	1.97	1.13 to 3.44
296 Insurance raters, claims adjusters	20	186	1.48	0.94 to 2.32	9	265	1.88	0.92 to 3.82
SECTOR III: Sales work								
311 Insurance representatives & agents	16	194	1.57	0.95 to 2.58	10	256	2.07	1.09 to 3.91
313 Advertising salesmen	24	141	1.07	0.71 to 1.62	8	222	1.74	0.85 to 3.54
SECTOR IV: Agriculture, forestry, & fishing								
403 Forestry managers & supervisors	16	67	0.98	0.59 to 1.63	11	71	1.10	0.59 to 2.04
431 Fishermen	10	62	0.72	0.38 to 1.35	8	63	0.68	0.34 to 1.39
SECTOR V: Mining & quarrying								
502 Well drillers, diamond drillers	6	154	3.64	1.35 to 9.82	2	150	3.60	0.65 to 20.03
SECTOR VI: Transport & communications								
601 Ship deck officers	15	134	1.26	0.75 to 2.12	8	115	1.06	0.52 to 2.15
611 Ship deck and engine-room crew	10	100	0.98	0.52 to 1.83	3	73	0.70	0.22 to 2.18
621 Aircraft pilots, navigators, & flight engin.	6	176	1.83	0.82 to 4.11	4	190	1.94	0.72 to 5.26
641 Harbour masters	6	284	2.70	1.20 to 6.04	2	250	2.59	0.64 to 10.43
644 Road traffic supervisors	17	109	1.13	0.69 to 1.83	2	69	0.68	0.17 to 2.76
651 Post-office clerks	20	160	1.60	1.02 to 2.51	10	200	2.08	1.10 to 3.91
662 Messengers	25	114	1.05	0.70 to 1.58	5	139	1.29	0.53 to 3.14
671 Lighthouse, lock operat., harbour serv.	7	237	2.85	1.35 to 6.01	3	231	2.74	0.88 to 8.60
SECTORS VII & VIII: Production								
701 Textile workers	27	129	1.37	0.94 to 2.01	19	148	1.40	0.89 to 2.22
711 Tailors & dressmakers	6	92	1.03	0.46 to 2.30	4	83	0.84	0.32 to 2.25
712 Fur tailors	9	332	3.49	1.81 to 6.73	7	350	3.41	1.62 to 7.18
715 Patternmakers & cutters	11	196	2.05	1.13 to 3.71	6	182	1.70	0.76 to 3.80
726 Leather goods makers	5	159	1.74	0.72 to 4.19	4	250	2.48	0.93 to 6.62
731 Furnacemen	16	68	1.01	0.62 to 1.66	7	93	1.32	0.62 to 2.78
733 Rolling-mill workers	12	89	1.37	0.77 to 2.42	5	116	1.72	0.71 to 4.16
738 Other metal processing work	10	107	1.51	0.81 to 2.82	3	150	2.11	0.68 to 6.56
741 Precision toolmakers	17	97	1.11	0.69 to 1.79	6	118	1.26	0.56 to 2.81
743 Opticians	5	165	1.85	0.77 to 4.46	1	53	0.54	0.08 to 3.84
744 Dental technicians	6	131	1.47	0.66 to 3.27	6	158	1.63	0.73 to 3.63
756 Construction smiths	20	89	0.92	0.59 to 1.43	8	94	0.82	0.41 to 1.64
761 Electrical fitters & wiremen	129	111	1.37	1.15 to 1.64	92	128	1.50	1.21 to 1.86
766 Telephone & telegraph instal. & repair	20	129	1.56	1.00 to 2.42	2	118	1.30	0.32 to 5.20
768 Other electrical & electronic work	13	90	1.08	0.63 to 1.87	2	80	0.92	0.23 to 3.69
798 Other brick & concrete work	27	101	1.20	0.82 to 1.75	6	122	1.25	0.56 to 2.80
801 Typographers, lithographers	69	129	1.40	1.10 to 1.78	52	136	1.37	1.03 to 1.81
811 Glass formers & cutters	6	141	1.55	0.69 to 3.45	2	83	0.93	0.23 to 3.71
819 Non-spec. glass, pottery, & tile work	12	192	2.31	1.31 to 4.09	4	308	3.59	1.34 to 9.62
853 Tanner & fur dressers	6	185	2.04	0.91 to 4.55	5	263	2.65	1.09 to 6.41
875 Truck & conveyor operators	64	116	1.44	1.12 to 1.84	16	150	1.72	1.05 to 2.82
881 Packers	12	69	0.82	0.46 to 1.44	0			
SECTOR IX: Services & military work								
904 Prison & reformatory officials	18	218	2.00	1.24 to 3.22	4	133	1.01	0.37 to 2.72
911 Catering supervisors	18	171	1.53	0.95 to 2.46	8	296	2.25	1.11 to 4.56
921 Waiters and waitresses	9	123	1.05	0.54 to 2.04	7	184	1.36	0.64 to 2.92
933 Chimney sweeps	6	120	1.09	0.48 to 2.43	6	150	1.11	0.49 to 2.51
943 Launderers & dry-cleaners	6	90	0.77	0.35 to 1.74	3	91	0.65	0.21 to 2.04
945 Coaches, horse trainers	5	171	1.55	0.64 to 3.75	2	286	2.07	0.51 to 8.36
946 Photographers	11	118	1.03	0.57 to 1.88	7	125	0.92	0.43 to 1.96

C, cases; SIR, age-period standardised incidence ratio; RR, age-period-town size geographically adjusted intrasectorial risk ratio; CI, confidence interval. All occupations with a minimum of 5 cases in all cases and (a) RR ≥ 1.5 for global cutaneous melanoma in the cohort or subcohort, or (b) a minimum of 3 cases and RR ≥ 2 in any of the sites in the cohort, regardless of its statistical significance are reported. Italicised job titles have more than 5 cases, RR over the established threshold for all cases (1.50) and $p < 0.05$. Bold text indicates only $p < 0.05$. No occupation fulfilled the selected criteria in sector I (administrative and managerial work).

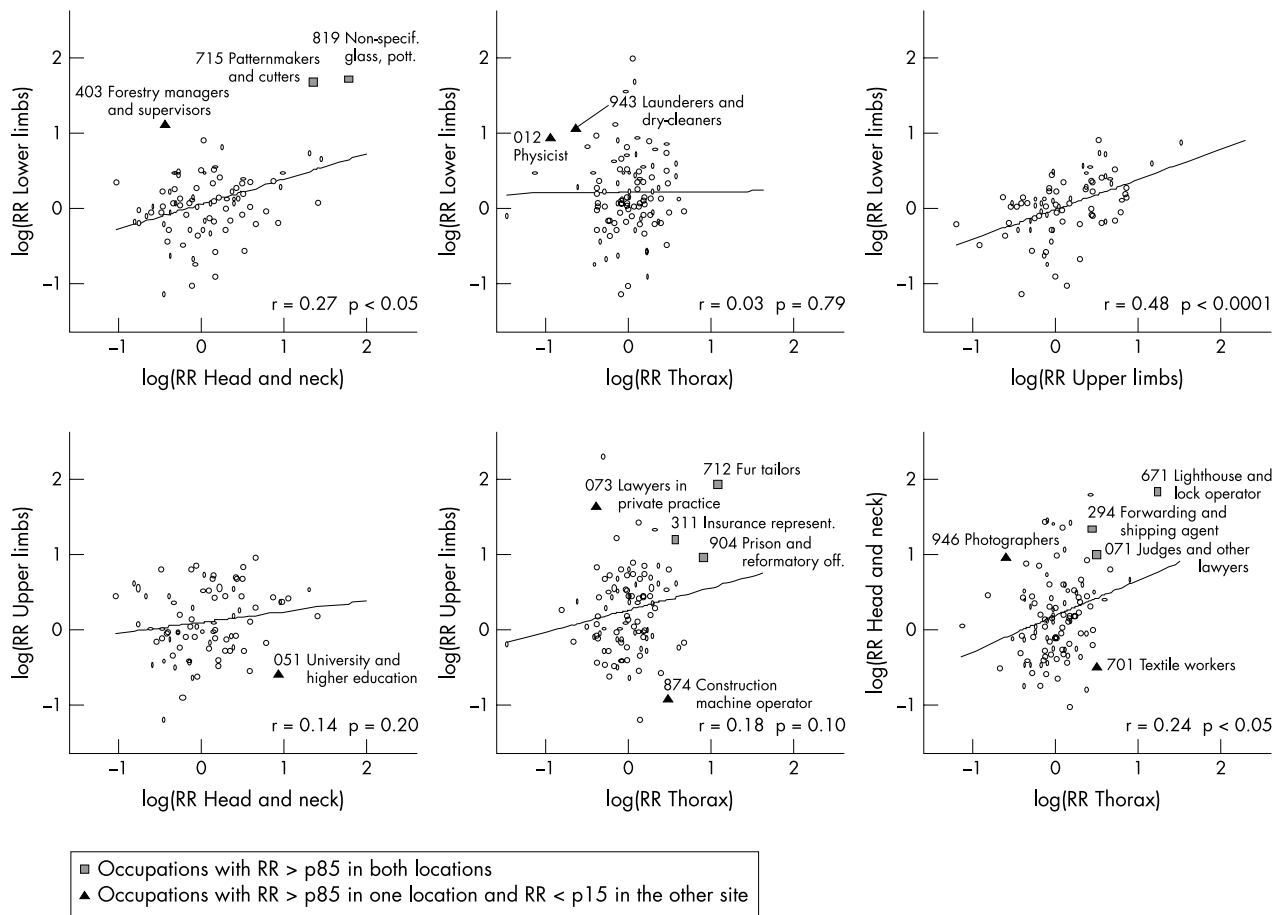


Figure 2 Linear regression and Spearman correlation coefficients between sites. All occupations with two or more cases in both locations are considered.

Veterinarians had a marked increase of risk, and a significant risk excess was also found in dentists, well drillers, harbour masters, lighthouse/lock operators/harbour service assistants, fur tailors, electrical fitters/wiremen, typographers/lithographers, and prison/reformatory officials.

Upper limbs (table 2)

In six job titles there was a statistically significant RR >2 in the cohort (teachers in theoretical subjects, lawyers in private practices, insurance agents, other brick/concrete work, typographers/lithographers, and chimney sweeps). Electrical fitters and wiremen had a slightly lower excess of risk, which also achieved statistical significance.

Lower limbs (table 2)

Only four job titles had significant increases of risk in this location, and all of them had very high RRs: forestry manager and supervisors, aircraft pilots/navigationers/flight engineers, pattern makers/cutters, and non-specified glass/pottery/tile work. Almost significant high RRs were also found in precision toolmakers, packers, and launderers/dry cleaners.

Estimation of error due to chance

Table 3 shows an estimation of expected significant associations with RR >1 due to chance by site and analysis, assuming two tailed $\alpha = 0.05$. We also report the number of observed significant associations and those over the established threshold (1.5 for all cases and 2 for the sites). In general, between a third and a quarter of the statistically significant results might be due to chance. The use of a

cut-off point should increase specificity of our results, even though RR also critically depends on the number of exposed workers. The importance of our findings should, however, be judged in the light of the available knowledge.

Correlations of results by sites

Figure 2 shows pairwise comparisons between occupational log(RR) per site. In each graph, those occupations with discordant risks (logRR <percentile 15 in one site and logRR >percentile 85 in the other) as well as jobs with increased risk (logRR >percentile 85 for both locations) are signalled. The absence of significant correlation of thorax with either lower or upper limbs is noteworthy. A significant correlation of 0.48 was found between upper and lower limbs, which increased to 0.54 when the analysis was restricted to occupations fulfilling the criteria used for inclusion in table 2. Head/neck had low but significant correlation with thorax and lower limbs, but not with upper limbs.

DISCUSSION

For many authors, a progressive change from predominantly occupational to predominantly recreational patterns of sun exposure is the most likely cause of the increasing incidence of melanoma in Caucasian populations.⁹ However, and in accordance with our results, some workers are at increased risk of cutaneous melanoma, and the occupational pattern is not exactly the same in different sites. Holiday travel and leisure time activities cannot account for all the variability of risks found between occupations and their distribution per site. Westerdahl and colleagues³³ did not find differences in

Table 2 Occupational risk of cutaneous melanoma by anatomic site in Swedish men (whole cohort)

Occupational titles	Head and neck				Thorax				Upper limbs				Lower limbs			
	Intra-sectorial		Intra-sectorial		Intra-sectorial		Intra-sectorial		Intra-sectorial		Intra-sectorial		Intra-sectorial			
	C	SIR	RR	95% CI	C	SIR	RR	95% CI	C	SIR	RR	95% CI	C	SIR	RR	95% CI
SECTOR 0: Professional & technical work																
011 Chemists	5	460	4.21	1.72 to 10.27	6	115	0.88	0.39 to 1.97	1	78			0	0		
012 Physician	0	0			2	51	0.38	0.09 to 1.52	1	104			3	322	2.62	0.83 to 8.23
021 Veterinarians	0	0			6	472	3.87	1.73 to 8.64	0	0			0	0		
023 Agricultural researchers/advisors	1	132			6	188	1.58	0.71 to 3.54	1	129			2	284	2.36	0.58 to 9.54
024 Forestry researchers/advisors	0	0			4	234	2.19	0.82 to 5.85	1	243			1	258		
032 Dentists	4	244	2.19	0.81 to 5.91	17	251	1.95	1.20 to 3.15	2	122	0.84	0.21 to 3.37	2	130	0.97	0.24 to 3.90
045 Medical technicians	0	0			7	162	1.27	0.60 to 2.67	0	0			3	325	2.47	0.79 to 7.75
050 Principals, headmasters	5	255	2.38	0.97 to 5.81	7	86	0.70	0.33 to 1.48	4	206	1.54	0.57 to 4.16	3	180	1.45	0.46 to 4.54
051 University, higher education teachers	6	286	2.53	1.11 to 5.75	19	191	1.46	0.93 to 2.31	2	81	0.56	0.14 to 2.27	3	123	0.84	0.27 to 2.63
052 Teachers in theoretical subjects	7	129	1.16	0.54 to 2.48	32	123	0.98	0.69 to 1.40	17	272	2.04	1.24 to 3.36	13	215	1.70	0.96 to 3.00
057 Educational methods advisors	1	95			7	142	1.09	0.52 to 2.29	3	251	1.83	0.59 to 5.74	3	267	2.05	0.65 to 6.41
061 Ministers, priests	7	290	2.89	1.33 to 6.26	11	129	1.12	0.62 to 2.04	4	188	1.51	0.56 to 4.10	1	53		
071 Judges & other lawyers in courts of law	2	306	2.70	0.67 to 10.93	6	221	1.65	0.74 to 3.69	1	148			0	0		
073 Lawyers in private practice	1	169			2	88	0.66	0.16 to 2.63	4	725	5.20	1.93 to 14.02	0	0		
074 Corporation & organisation lawyers	0	0			3	208	1.52	0.49 to 4.74	1	290			0	0		
087 Composers & musicians	4	451	4.11	1.52 to 11.13	6	161	1.21	0.54 to 2.71	1	109			0	0		
092 Social workers	4	297	2.69	1.00 to 7.28	8	128	1.01	0.50 to 2.02	3	194	1.45	0.46 to 4.54	3	202	1.61	0.51 to 5.03
093 Librarians, archivists, & curators	1	95	0.83	0.12 to 5.96	4	111	0.83	0.31 to 2.23	1	111			2	252	1.89	0.47 to 7.62
SECTOR II: Bookkeeping & clerical work																
290 Secretaries, typists & related workers	1	97			8	181	1.36	0.67 to 2.77	1	92			3	297	2.19	0.68 to 7.08
292 Bank employees (general bank work)	6	361	4.05	1.67 to 9.81	10	139	0.98	0.52 to 1.86	3	160	1.19	0.37 to 3.85	3	162	1.09	0.34 to 3.52
294 Forwarding & shipping agents	6	360	3.74	1.54 to 9.09	16	222	1.57	0.94 to 2.63	4	226	1.70	0.61 to 4.76	5	305	2.10	0.83 to 5.34
296 Insurance raters, claims adjusters	2	155	1.56	0.37 to 6.57	11	198	1.47	0.80 to 2.71	0	0			2	164	1.17	0.28 to 4.85
SECTOR III: Sales work																
311 Insurance representatives & agents	0	0			10	232	1.79	0.95 to 3.37	4	389	3.26	1.19 to 8.96	2	221	1.84	0.45 to 7.53
313 Advertising salesmen	2	110	0.95	0.23 to 3.88	13	147	1.06	0.61 to 1.86	3	140	1.04	0.32 to 3.31	3	145	1.04	0.33 to 3.34
SECTOR IV: Agriculture, forestry, & fishing																
403 Forestry managers & supervisors	2	68	0.63	0.15 to 2.59	6	48	0.84	0.37 to 1.92	1	34			5	195	3.07	1.16 to 8.15
431 Fishermen	1	46			4	49	0.61	0.23 to 1.66	1	50			3	172	2.30	0.69 to 7.64
SECTOR V: Mining & quarrying																
502 Well drillers, diamond drillers	1	216			4	199	5.13	1.42 to 18.54	0	0			0	0		
SECTOR VI: Transport & communications																
601 Ship deck officers	1	72			7	122	1.04	0.49 to 2.20	3	213	2.10	0.65 to 6.78	1	78		
611 Ship deck and engine-room crew	0	0			6	117	1.05	0.47 to 2.37	3	233	2.44	0.76 to 7.86	0	0		
621 Aircraft pilots, navigators, & flight engin.	0	0			2	110	1.04	0.26 to 4.21	0	0			3	749	7.45	2.28 to 24.27
641 Harbour masters	0	0			5	465	4.22	1.74 to 10.24	0	0			0	0		
644 Road traffic supervisors	1	51			10	124	1.20	0.64 to 2.26	4	205	2.34	0.85 to 6.49	2	117	1.18	0.29 to 4.87
651 Post-office clerks	2	131	1.52	0.37 to 6.26	9	140	1.31	0.67 to 2.54	3	190	2.02	0.63 to 6.47	1	71		
662 Messengers	3	85	0.89	0.27 to 2.88	11	103	0.91	0.50 to 1.68	6	222	2.22	0.94 to 5.25	3	130	1.12	0.34 to 3.62
671 Lighthouse, lock operat, Harbour serv.	2	502	6.24	1.51 to 25.85	5	331	3.48	1.43 to 8.46	0	0			0	0		

Table 2 Continued

Occupational titles	Head and neck					Thorax					Upper limbs					Lower limbs				
	Intrasectorial					Intrasectorial					Intrasectorial					Intrasectorial				
	C	SIR	RR	95% CI		C	SIR	RR	95% CI		C	SIR	RR	95% CI		C	SIR	RR	95% CI	
SECTORS VII & VIII: Production																				
701 Textile workers	2	66	0.62	0.15 to 2.49	16	154	1.62	0.98 to 2.65	5	193	2.21	0.91 to 5.38	2	89	0.96	0.24 to 3.88				
711 Tailors & dressmakers	0				6	189	2.10	0.94 to 4.70	0				0							
712 Fur tailors	1	292	3.88	1.24 to 12.13	4	286	2.95	1.10 to 7.87	2	588	6.79	1.69 to 27.38	0	338	5.40	1.72 to 16.91				
715 Patternmakers & cutters	3	405			3	105	1.08	0.35 to 3.36	2	143			3	489						
726 Leather goods makers	0				3	187	2.03	0.65 to 6.29	0	254			0							
731 Furnacemen	2	64	0.89	0.22 to 3.61	8	66	1.01	0.50 to 2.04	4	135	2.20	0.81 to 5.96	0							
733 Rolling-mill workers	5	285	4.27	1.74 to 10.46	4	59	0.91	0.34 to 2.44	1	59			2	131	1.95	0.48 to 7.90				
738 Other metal processing work	2	158	2.07	0.51 to 8.34	3	64	0.91	0.29 to 2.82	1	86			1	98						
741 Precision toolmakers	2	96	1.03	0.25 to 4.13	7	78	0.88	0.42 to 1.85	3	135	1.67	0.53 to 5.24	4	197	2.48	0.92 to 6.69				
743 Opticians	0				3	191	2.13	0.69 to 6.63	1	260			4	273						
744 Dental technicians	0				4	168	1.86	0.70 to 4.97	1	173			1	185						
756 Construction smiths	3	109	1.04	0.33 to 3.25	9	78	0.79	0.41 to 1.52	5	176	2.05	0.84 to 4.98	2	77	0.87	0.22 to 3.52				
761 Electrical fitters & wiremen	15	113	1.26	0.75 to 2.12	64	107	1.32	1.02 to 1.69	19	129	1.74	1.09 to 2.78	16	117	1.53	0.92 to 2.55				
766 Telephone & telegraph instal. & repair	1	60			8	100	1.21	0.60 to 2.42	1	50			1	53						
768 Other electrical & electronic work	2	115	1.30	0.32 to 5.22	6	81	0.97	0.43 to 2.17	0	0			3	179	2.27	0.73 to 7.10				
798 Other brick & concrete work	5	155	1.67	0.69 to 4.04	8	58	0.68	0.34 to 1.37	6	178	2.30	1.02 to 5.17	3	97	1.23	0.39 to 3.85				
801 Typographers, lithographers	6	93	0.94	0.41 to 2.11	37	136	1.45	1.04 to 2.02	13	193	2.35	1.34 to 4.15	7	111	1.31	0.61 to 2.80				
819 Nonospec. glass, pottery, & tile work	5	578	5.96	2.45 to 14.51	4	127	1.53	0.57 to 4.08	0	0			3	434	5.49	1.75 to 17.24				
875 Truck & conveyor operators	12	173	1.93	1.08 to 3.44	31	110	1.37	0.96 to 1.96	7	101	1.33	0.63 to 2.81	4	63	0.81	0.30 to 2.17				
881 Packers	1	41			5	57	0.68	0.28 to 1.63	1	46			4	212	2.66	0.99 to 7.14				
SECTOR IX: Services & military work																				
904 Prison & reformatory officials	2	219	1.93	0.47 to 8.02	11	255	2.46	1.33 to 4.54	3	287	2.60	0.80 to 8.40	0							
911 Catering supervisors	1				8	147	1.34	0.66 to 2.73	2	152	1.40	0.34 to 5.78	3	256	1.78	0.55 to 5.72				
921 Waiters and waitresses	0				5	132	1.10	0.45 to 2.70	1	108			3	351	2.54	0.78 to 8.27				
933 Chimney sweeps	0				1	39			3	473	4.60	1.42 to 14.88	2	338	2.41	0.58 to 9.96				
943 Launderers & dry-cleaners	1	115			2	58	0.52	0.13 to 2.09	0	0			3	415	2.98	0.93 to 9.57				
945 Coaches, horse trainers	1	303			3	199	1.89	0.60 to 5.93	0	0			0							
946 Photographers	3	279	2.62	0.81 to 8.49	3	62	0.54	0.17 to 1.70	2	169	1.45	0.35 to 6.00	2	179	1.34	0.33 to 5.53				

C, cases; SIR, age-period standardised incidence ratio; RR, age-period-town size-geographically adjusted intrasectorial risk ratio; CI, confidence interval. All occupations with a minimum of 5 cases in all cases and (a) RR ≥ 1.5 for global cutaneous melanoma in the cohort or subcohort, or (b) a minimum of 3 cases and RR ≥ 2 in any of the sites in the cohort, regardless of its statistical significance are reported. Italicised job titles have ≥ 3 cases; RR over the established threshold for the sites (2.00) and p < 0.05. Bold text indicates only p < 0.05. No occupation fulfilled the selected criteria in sector I (administrative and managerial work).

Table 3 Estimation of observed and expected associations due to chance by site and analysis

	All cases				Head & neck				Thorax				Upper limbs				Lower limbs			
	Total*	Ex	ob	thr	Total†	ex	ob	thr	Total†	ex	ob	thr	Total†	ex	Ob	thr	Total†	ex	ob	thr
Cohort	168	4.2	21	12	77	1.9	13	10	153	3.8	12	6	83	1.9	7	6	82	2.1	4	4
Subcohort	112	2.8	14	11																

*Number of occupations with more than five cases in all cases, i.e. number of comparisons done.

†Number of occupations with more than five cases in all cases and three cases in this site, i.e. number of comparisons done.

ex, number of expected significant RRs > 1 for two tailed $\alpha=0.05$; ob, number of observed significant RRs > 1; thr, number of observed significant RRs over the threshold signalled (1.5 for all cases and 2 for the sites).

travel habits to south Europe between Swedish patients with different site locations. Furthermore, the use as reference group of people working in its own professional sector for each job title should at least partially control confounding due to those factors, which are highly related with socio-educational status.

Population occupational studies such as ours imply multiple comparisons, which might produce a certain number of spurious significant associations, the so-called mass significance phenomenon. We have tried to quantify this source of error, and in table 3 we provide an estimation of expected associations due to chance by site and analysis, together with the real number of associations obtained. However, we have also taken into account several considerations to weight the plausibility of the associations found. First, consistency between cohort and subcohort analysis results has been valued, because, though highly related, both analyses have been done separately. Second, more credit has been given to high RRs found in jobs with quite similar occupational exposures. Finally, those results already highlighted in the literature are specifically discussed.

For all cutaneous melanoma, our results show, in the first place, a significant risk excess in the cohort and subcohort analyses for all cases in dentists. Higher incidences than expected by chance for dentistry have been found in pooled SIR of Nordic countries and individually in Norway, Sweden, and Denmark,³⁰ Switzerland,²⁵ England,³⁸ and the USA.³⁹ Typographers/lithographers had also consistent and significant excess. Printers have been associated with melanoma in the combined analysis of incidence in four northern European countries—including Sweden.³⁰ Swiss cancer registers²⁵ described a significant OR of 1.6 for all printers, and 1.7 for the subcategory including lithographers. In a more specific way, Nielsen and colleagues⁴⁰ found a significant RR of 3.4 in their study of incidence in a cohort of Danish lithographers. Increases in melanoma mortality in printers have been reported in the USA and France.^{41, 42} It could be hypothesised that these associations might be attributed to the use of artificial sources of UV radiation in these two jobs,⁴³ which could also account for the high RR for physiotherapists in the subcohort. However, this possible explanation cannot justify the negative results in other jobs with known exposure to UV radiation,⁴³ such as welders. Site distribution of risk does not clarify this hypothesis. For sun exposure, Chen and colleagues⁴⁴ found that a history of sunburn at an anatomic site was specifically related to the development of malignant melanoma at that particular site. The most commonly accepted intermittent sun exposure theory also points towards this site specificity, more than to a general "solar circulating factor" which would increase global melanoma risk.⁴⁵ If an analogous effect were expected for other UV sources, it must be noted that workers exposed are usually dressed; thus exposure occurs mainly in head and neck, or upper limbs if short sleeves are worn. Our data show a non-significant high risk in the head and neck for dentists and a significant excess in upper limbs in lithographers/typographers, but in both jobs there is also an unpredicted

significant increase in the thorax. For Swiss printers including lithographers,²⁵ a significant OR for lower limbs, and a high, though non-significant OR in the head/neck and thorax has been reported, while four out of five of Danish lithographers' melanomas were situated in the trunk. However, as the relation between sun and melanoma is not yet clarified, it is possible that UV effects from solar or non-solar sources could be both local and general.

Harbour masters, and lighthouse and related workers, who could be intermittently sun exposed, had a significant global excess of risk, with high RR in the thorax and head/neck. Similar results were observed in truck/conveyor operators.

Of special interest are the non-previously reported increased risks in fur tailors (both in the cohort and in the subcohort for all cutaneous melanomas, as well as in thorax, and upper limbs), and in tanners and fur dressers. Fur tailors are exposed to trichloroethylene, which was related to an excess of melanoma in a Canadian case-control study;⁴⁶ an increased incidence was also found in a Californian community where drinking water was contaminated with ammonium perchlorate and trichloroethylene.⁴⁷ However, the fact that both steps in the manufacture of furs have significant excesses of incidence points to common substances used by both jobs, and rests of dyes or chemicals used by fur dressers, still present in the fur at its tailoring process, could be mobilised with the high temperatures of ironing. We also found a higher risk of melanoma in patternmakers/cutters, with a significant RR > 2 for all cases, head/neck, and lower limbs.

It is interesting to point out that electrical fitters/wiremen had a consistent increased incidence in each site; though only in the thorax and upper limb does it achieve statistical significance. High risks in electrical workers, with⁴⁸ or without socioeconomic adjustments,^{46, 48-50} have been reported. This risk excess has been related to polychlorinated biphenyl (PCB) exposure through skin contact, and a dose-response effect has been described,⁵¹ although others have failed to find a clear trend. The generalised effect in all sites found in our data could point towards an exposure affecting the whole body, for example, cloth contamination by PCBs, but other explanations have also been proposed. Telephone/telegraph installers and repairman presented a high global RR, with a non-significant small increase in thorax. Some authors have found a relation between electromagnetic fields (EMF) and melanoma,^{52, 53} which could explain the results in these latter occupations. However, there is not yet enough scientific evidence to support this association.⁵⁴

A very high RR in non-specified glass/pottery/tile workers has been found in global data, head/neck, and lower limbs. This job title might include crystal glassmakers and some glass blowers, and decorating glass and artistic glaziers. Interestingly glass formers/cutters had nearly significant high risks if all melanomas are considered. Furthermore, another glass industry occupation (glass/ceramic kilnmen), not included in the tables as it only had four cases of melanoma, also showed non-significant risk excess for global melanoma, accompanied by a significant RR of 3.18 in the thorax. These results have not been previously reported, not even in a

former study of mortality in the Swedish glass industry.⁵⁵ Their work environment is highly complex, and workers come into close contact with a variety of potentially hazardous agents, including metals such as arsenic and lead in art glass.⁵⁶

The head/neck is generally considered to be a chronically sun exposed site, and presents a higher proportion of lentigo malignant melanoma,¹⁴⁻¹⁷ whose most widely accepted risk factor is long term cumulative UV radiation.⁵⁸ Thus, higher risks in this site could be expected for outdoor workers; in fact, a risk excess in such occupations as construction workers,⁵⁹ or farmers²⁵ has been reported. Our data, in contrast, show a clear majority of indoor jobs, mostly belonging to high socioeconomic sectors. We do not have a specific hypothesis to explain the high RR in university teachers, priests, composers/musicians, or social workers. Intrasectorial variation in the frequency of travel to foreign countries would perhaps justify these results; however, this would not explain why they failed to show clearer risk excess for other locations. High risk of all cutaneous melanoma has been previously reported in teachers and priests or other religious workers in Norway and Finland³⁰ or in Switzerland,²⁵ but socioeconomically adjusted estimators, only provided in the last study, did not confirm this excess. Several studies have suggested a higher risk of melanoma for chemical workers,³⁰⁻⁶⁰ though in our study it was mainly limited to head and neck. Finally, raised risk of melanoma in rolling mill workers has been previously found.⁶¹

Chimney sweeps had increased incidence in upper limbs, and a high, though not significant RR in lower limbs. In this occupation five of six cases are not located in the thorax, which might suggest skin contact with a harmful agent. The Swiss study²⁵ did not find any melanoma cases in this occupation.

In lower limbs, it is noteworthy that a high RR is found in aircraft pilots/navigation/engineers. Flight crews have been repeatedly associated with an excess of melanoma, and usually with high risk estimators.³⁸⁻⁶²⁻⁶⁴ A recent meta-analysis reported a combined, socioeconomically adjusted RR among male pilots for melanoma mortality of 1.97.⁶⁵ Despite this, no estimation of risk by site has been published, and usually information about anatomic location is scarce. This risk excess has been mainly attributed to sunbathing in sunny destinies, as UV exposure on the flight deck is negligible.⁶⁶ Other alternative occupational factors, such as melatonin disturbances or radiation dose have been proposed, since risk increases with hours of flight.⁶²⁻⁶³ However, if their risk was mainly focused on legs, it could be related to clothing habits, as they might be more prone to wear short trousers than other workers, favouring intermittent sun exposure. Forestry managers/supervisors also had a non-previously reported significant RR of 3 in the lower limbs. The use of the global cohort as a reference did not substantially modify these results, signalling that they are not probably due to a privileged socioeconomic status within their sector.

Being the most frequent location, results in the thorax mostly mirrored those found for all sites combined, with some exceptions, such as the significant RR observed in veterinarians. As in our study, Goodman and colleagues³⁹ found a significant risk excess in this site for indoor/outdoor and outdoor workers after adjusting for training level and birth place. In general, it is difficult to think of local occupational exposures occurring preferentially in the thorax, which is usually a cloth covered site, but those factors with a global promoting effect for melanoma should also show their effect at this location, which represents 32% of the whole skin surface.⁶⁷

Correlation coefficients showed that, globally, the pattern of risk was different in thorax and limbs, while upper and

lower limbs results were significantly correlated. This curious finding could perhaps be explained by more similar patterns of occupational—or non-occupational—exposure to agents increasing risk of melanoma, including UV radiation. An alternative explanation could be the site specific differences in susceptibility to melanoma¹⁸ or the existence of two site related different pathways for this neoplasm¹⁹⁻²⁰ that some authors have proposed, with the skin of both limbs in men being considered more alike than that of the trunk.

Of interest is the fact that the head and neck failed to correlate with the upper limbs, but showed a significant small correlation with the thorax and lower limbs.

In summary, a high incidence among dentists and printers/lithographers in the trunk only supports the aetiological role of occupational artificial sources of UV radiation if their effect is presumed not to be restricted to exposed sites. High RRs in certain locations and the unusual site distribution of cases found in occupations such as chimney sweeps, or rolling-mill or non-specified glass/pottery/tile workers could hint towards agents with a local effect. A generalised increase of risk in electrical fitters and high RR in telephone/telegraph installers, as well as the not previously reported risk excess of melanoma in glass/tile/pottery workers and in fur related processes requires further investigation. Regarding site correlation, different patterns might be due to an uneven distribution of exposures or to site differences in susceptibility.

ACKNOWLEDGEMENTS

Dr Perez-Gomez is indebted to Dr Dario Garcia de Viedma for his invaluable help and support.

Authors' affiliations

B Perez-Gomez, M Pollán, N Aragonés, G López-Abente, Cancer and Environmental Epidemiology Area, National Centre for Epidemiology, Carlos III Institute of Health, Madrid, Spain

P Gustavsson, N Plato, Division of Occupational Health, Department of Public Health Sciences, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

REFERENCES

- 1 Coleman MP, Estève J, Damiacki P, *et al.* Trends in cancer incidence and mortality. IARC Scientific Publications 121. Lyon: IARC, 1993.
- 2 Bressac-de-Paillerets B, Avril MF, Chompret A, *et al.* Genetic and environmental factors in cutaneous malignant melanoma. *Biochimie* 2002;**84**:67-74.
- 3 Bishop DT, Demenais F, Goldstein AM, *et al.* Geographical variation in the penetrance of CDKN2A mutations for melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;**94**:894-903.
- 4 Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer* 1997;**73**:198-203.
- 5 Beitner H, Norell SE, Ringborg U, *et al.* Malignant melanoma: aetiological importance of individual pigmentation and sun exposure. *Br J Dermatol* 1990;**122**:43-51.
- 6 Palmer JS, Duffy DL, Box NF, *et al.* Melanocortin-1 receptor polymorphisms and risk of melanoma: is the association explained solely by pigmentation phenotype? *Am J Hum Genet* 2000;**66**:176-86.
- 7 Swerdlow AJ, English JS, MacKie RM, *et al.* Fluorescent lights, ultraviolet lamps, and risk of cutaneous melanoma. *BMJ* 1988;**297**:647-50.
- 8 Westerdahl J, Ingvar C, Masback A, *et al.* Risk of cutaneous malignant melanoma in relation to use of sunbeds: further evidence for UV-A carcinogenicity. *Br J Cancer* 2000;**82**:1593-9.
- 9 Armstrong BK, Krickler A. Cutaneous melanoma. *Cancer Surv* 1994;**19**:20:219-40.
- 10 Bulliard JL, Cox B, Semenciw R. Trends by anatomic site in the incidence of cutaneous malignant melanoma in Canada, 1969-93. *Cancer Causes Control* 1999;**10**:407-16.
- 11 Osterlind A, Engholm G, Jensen OM. Trends in cutaneous malignant melanoma in Denmark 1943-1982 by anatomic site. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1988;**96**:953-63.
- 12 Hall HI, Miller DR, Rogers JD, *et al.* Update on the incidence and mortality from melanoma in the United States. *J Am Acad Dermatol* 1999;**40**:35-42.
- 13 Chen YT, Zheng T, Holford TR, *et al.* Malignant melanoma incidence in Connecticut (United States): time trends and age-period-cohort modeling by anatomic site. *Cancer Causes Control* 1994;**5**:341-50.
- 14 Gillgren P, Mansson BE, Frisell J, *et al.* Epidemiological characteristics of cutaneous malignant melanoma of the head and neck—a population-based study. *Acta Oncol* 1999;**38**:1069-74.

- 15 **Elwood JM**, Gallagher RP. Body site distribution of cutaneous malignant melanoma in relationship to patterns of sun exposure. *Int J Cancer* 1998;**78**:276–80.
- 16 **Bell M**, Beyl CM, Schopf RE, et al. Light exposure of the lower leg as a pathogenetic factor in the occurrence of malignant melanoma. *Dermatology* 1992;**185**:257–61.
- 17 **Bulliard JL**. Site-specific risk of cutaneous malignant melanoma and pattern of sun exposure in New Zealand. *Int J Cancer* 2000;**85**:627–32.
- 18 **Green A**. A theory of site distribution of melanomas: Queensland, Australia. *Cancer Causes Control* 1992;**3**:513–16.
- 19 **Whiteman DC**, Parsons PG, Green AC. p53 expression and risk factors for cutaneous melanoma: a case-control study. *Int J Cancer* 1998;**77**:843–8.
- 20 **Bataille V**, Sasieni P, Grulich A, et al. Solar keratoses: a risk factor for melanoma but negative association with melanocytic naevi. *Int J Cancer* 1998;**78**:8–12.
- 21 **Beral V**, Robinson N. The relationship of malignant melanoma, basal and squamous skin cancers to indoor and outdoor work. *Br J Cancer* 1981;**44**:886–91.
- 22 **Vagero D**. Melanoma and other tumours of the skin among office, other indoor and outdoor workers in Sweden 1961–1979. *Br J Cancer* 1986;**53**:507–12.
- 23 **Armstrong BK**. Epidemiology of malignant melanoma: intermittent or total accumulated exposure to the sun? *J Dermatol Surg Oncol* 1988;**14**:835–49.
- 24 **Nelemans PJ**, Groenendal H, Kiemeneij LA, et al. Effect of intermittent exposure to sunlight on melanoma risk among indoor workers and sun-sensitive individuals. *Environ Health Perspect* 1993;**101**:252–5.
- 25 **Bouchardy C**, Schuler G, Minder C, et al. Cancer risk by occupation and socioeconomic group among men—a study by the Association of Swiss Cancer Registries. *Scand J Work Environ Health* 2002;**28**:1–88.
- 26 **Ferlay J**, Bray F, Pisani P, et al. *Globocan 2000: Cancer incidence, prevalence and mortality worldwide, version 1.0*. IARC CancerBase No 5. Lyon: IARC Press, 2001.
- 27 **Barlow L**, Eklund G. Opening of a new database for research scientists. FoB 60 and 70 linked with the cancer registry. *Lakartidningen* 1995;**92**:1344–7.
- 28 **Linert MS**, Malker HS, Chow WH, et al. Occupational risks for cutaneous melanoma among men in Sweden. *J Occup Environ Med* 1995;**37**:1127–35.
- 29 **Adami J**, Gridley G, Nyren O, et al. Sunlight and non-Hodgkin's lymphoma: a population-based cohort study in Sweden. *Int J Cancer* 1999;**80**:641–5.
- 30 **Andersen A**, Barlow L, Engeland A, et al. Work-related cancer in the Nordic countries. *Scand J Work Environ Health* 1999;**25**:1–116.
- 31 **Pollán M**, Gustavsson P. *Cancer and occupation in Sweden 1971–1989*. EpC Rapport 1. Stockholm: Swedish National Board of Health and Welfare, 1999.
- 32 **Eklund G**, Malec E. Sunlight and incidence of cutaneous malignant melanoma. Effect of latitude and domicile in Sweden. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1978;**12**:231–41.
- 33 **Westerdahl J**, Olsson H, Ingvar C, et al. Southern travelling habits with special reference to tumour site in Swedish melanoma patients. *Anticancer Res* 1992;**12**:1539–42.
- 34 **Lee JA**, Strickland D. Malignant melanoma: social status and outdoor work. *Br J Cancer* 1980;**41**:757–63.
- 35 **Pion IA**, Rigel DS, Garfinkel L, et al. Occupation and the risk of malignant melanoma. *Cancer* 1995;**75**:637–44.
- 36 **Swedish National Board of Health and Welfare**. *Cancer Miljöregistret 1960–1970 [Cancer environment register 1960–1970; in Swedish]*. EpC Rapport. Stockholm: Swedish National Board of Health and Welfare, 1994.
- 37 **Breslow NE**, Day NE. *Statistical methods in cancer research, Vol. II. The analysis of cohort studies*. IARC Scientific Publication 82. Lyon: IARC, 1987.
- 38 **Vagero D**, Swerdlow AJ, Beral V. Occupation and malignant melanoma: a study based on cancer registration data in England and Wales and in Sweden. *Br J Ind Med* 1990;**47**:317–24.
- 39 **Goodman KJ**, Bible ML, Landon S, et al. Proportional melanoma incidence and occupation among white males in Los Angeles County (California, United States). *Cancer Causes Control* 1995;**6**:451–9.
- 40 **Nielsen H**, Henriksen L, Olsen JH. Malignant melanoma among lithographers. *Scand J Work Environ Health* 1996;**22**:108–11.
- 41 **Dubrow R**. Malignant melanoma in the printing industry. *Am J Ind Med* 1986;**10**:119–26.
- 42 **Luce D**, Landre MF, Clavel T, et al. Cancer mortality among magazine printing workers. *Occup Environ Med* 1997;**54**:264–7.
- 43 **McKinlay AF**. Ultraviolet radiation hazards and protection standards. *Radiological Protection Bulletin*. 1977;10–16.
- 44 **Chen YT**, Dubrow R, Holford TR, et al. Malignant melanoma risk factors by anatomic site: a case-control study and polychotomous logistic regression analysis. *Int J Cancer* 1996;**67**:636–43.
- 45 **Weinstock MA**. Controversies in the role of sunlight in the pathogenesis of cutaneous melanoma. *Photochem Photobiol* 1996;**63**:406–10.
- 46 **Fritschi L**, Siemiatycki J. Melanoma and occupation: results of a case-control study. *Occup Environ Med* 1996;**53**:168–73.
- 47 **Morgan JW**, Cassidy RE. Community cancer assessment in response to long-time exposure to perchlorate and trichloroethylene in drinking water. *J Occup Environ Med* 2002;**44**:616–21.
- 48 **Fear NT**, Roman E, Carpenter LM, et al. Cancer in electrical workers: an analysis of cancer registrations in England, 1981–87. *Br J Cancer* 1996;**73**:935–9.
- 49 **Robinson CF**, Petersen M, Palu S. Mortality patterns among electrical workers employed in the U.S. construction industry, 1982–1987. *Am J Ind Med* 1999;**36**:630–7.
- 50 **Olin R**, Vagero D, Ahlborn A. Mortality experience of electrical engineers. *Br J Ind Med* 1985;**42**:211–12.
- 51 **Loomis D**, Browning SR, Schenck AP, et al. Cancer mortality among electric utility workers exposed to polychlorinated biphenyls. *Occup Environ Med* 1999;**10**:720–8.
- 52 **Floderus B**, Stenlund C, Persson T. Occupational magnetic field exposure and site-specific cancer incidence: a Swedish cohort study. *Cancer Causes Control* 1999;**10**:323–32.
- 53 **Verkasalo PK**, Pukkala E, Kaprio J, et al. Magnetic fields of high voltage power lines and risk of cancer in Finnish adults: nationwide cohort study. *BMJ* 1996;**313**:1047–51.
- 54 **Hardell L**, Holmberg B, Malker H, et al. Exposure to extremely low frequency electromagnetic fields and the risk of malignant diseases—an evaluation of epidemiological and experimental findings. *Eur J Cancer Prev* 1995;**4**:3–107.
- 55 **Wingren G**, Axelson O. Mortality in the Swedish glassworks industry. *Scand J Work Environ Health* 1987;**13**:412–16.
- 56 **Wingren G**, Axelson O. Epidemiologic studies of occupational cancer as related to complex mixtures of trace elements in the art glass industry. *Scand J Work Environ Health* 1993;**19**:95–100.
- 57 **Cox NH**, Aitchison TC, Sirel JM, et al. Comparison between lentigo maligna melanoma and other histogenetic types of malignant melanoma of the head and neck. Scottish Melanoma Group. *Br J Cancer* 1996;**73**:940–4.
- 58 **Cohen LM**. Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1995;**33**:923–36.
- 59 **Hakansson N**, Floderus B, Gustavsson P, et al. Occupational sunlight exposure and cancer incidence among Swedish construction workers. *Epidemiology* 2001;**12**:552–7.
- 60 **Hunter WJ**, Henman BA, Barlett DM, et al. Mortality of professional chemists in England and Wales, 1965–1989. *Am J Ind Med* 1993;**23**:615–27.
- 61 **Magnani C**, Coggon D, Osmond C, et al. Occupation and five cancers: a case-control study using death certificates. *Br J Ind Med* 1987;**44**:769–76.
- 62 **Gundestrup M**, Storm HH. Radiation-induced acute myeloid leukaemia and other cancers in commercial jet cockpit crew: a population-based cohort study. *Lancet* 1999;**354**:2029–31.
- 63 **Rafnsson V**, Hrafnkelsson J, Tulinius H. Incidence of cancer among commercial airline pilots. *Occup Environ Med* 2000;**57**:175–9.
- 64 **Haldorsen T**, Reitan JB, Tveten U. Cancer incidence among Norwegian airline pilots. *Scand J Work Environ Health* 2000;**26**:106–11.
- 65 **Ballard T**, Lagorio S, De-Angelis G, et al. Cancer incidence and mortality among flight personnel: a meta-analysis. *Aviat Space Environ Med* 2000;**71**:216–24.
- 66 **Diffey BL**, Roscoe AH. Exposure to solar ultraviolet radiation in flight. *Aviat Space Environ Med* 1990;**61**:1032–5.
- 67 **Bulliard JL**, Cox B, Elwood JM. Comparison of the site distribution of melanoma in New Zealand and Canada. *Int J Cancer* 1997;**72**:231–5.

Cutaneous Melanoma in Swedish Women: Occupational Risks by Anatomic Site

Beatriz Pérez-Gómez, MD, MPH,^{1*} Nuria Aragonés, MD, MPH, PhD,¹
Per Gustavsson, MD, PhD,² Nils Plato, MSc, PhD,² Gonzalo López-Abente, MD, MPH, PhD,¹
and Marina Pollán, MD, MPH, PhD¹

Background Few occupational studies have addressed melanoma in women. Accordingly, our aim was to identify occupations with higher risk of cutaneous melanoma, overall and by site, in Swedish female workers.

Methods All gainfully employed Swedish women were followed-up from 1971 to 1989, using Death/Cancer Registers. Occupational risk ratios adjusted for age, period, town size, and geographic zone were computed for each site. Risk patterns for different sites were then compared.

Results High risks were observed among educators, bank tellers, dental nurses, librarians/archivists/curators, horticultural workers, and hatmakers/milliners. Telephone operators and textile workers had increased risk, mainly in the leg. Other occupation-specific site excesses were also found. Upper-limb risks were correlated with head/neck and thorax, though these two sites were not associated. Legs registered a special pattern, with a moderate correlation with upper limbs or thorax, and no correlation with head/neck.

Conclusions Some occupations with possible exposure to arsenic/mercury displayed increased risk. The generalized excess risk among hatmakers/milliners warrants further attention. The weak correlation between legs and other sites suggests site specificity in melanoma risk factors. *Am. J. Ind. Med.* 48:270–281, 2005. © 2005 Wiley-Liss, Inc.

KEY WORDS: melanoma; occupation; women; site; cohort; milliner; arsenic; mercury

INTRODUCTION

Over a 20-year period, melanoma has shown itself to be one of the most rapidly increasing malignant tumors,

particularly in Caucasian populations. Sweden, with an average annual increase in incidence of 2.1% in men and 1.7% in women [Center for Epidemiology, 2004], can be regarded as a paradigm. This sharp rise is generally explained as being a consequence of changes in sun-exposure patterns in leisure-time activities and holiday travel to sunny countries, both of which have gradually become more common [Armstrong and Kricger, 1994]. However, these factors cannot account for the increased risk reported for professional categories such as lithographers [Nielsen et al., 1996; Bouchardy et al., 2002] and electrical workers [Fritschi and Siemiatycki, 1996], suggesting the influence of certain occupational factors. Most occupational studies on melanoma have focused only on men [Linnet et al., 1995; Fritschi and Siemiatycki, 1996], since in previous decades the low number of female workers has acted as a bar to occupational studies in women. Nevertheless, extrapolation of male-results to women can be misleading for a number of reasons.

Abbreviations: CM, cutaneous melanoma; RR, risk ratio; UV, ultraviolet; EMF, electromagnetic field.

¹Cancer and Environmental Epidemiology Section, National Center for Epidemiology, Carlos III Institute of Health, Madrid, Spain

²Department of Public Health Sciences, Division of Occupational Health, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Conflict of interest: The authors declare that they have no competing interests.

Contract grant sponsor: RCESP (Spanish Network of Co-operative Epidemiological and Public Health Research Centers); Contract grant number: C03/09.

*Correspondence to: Beatriz Pérez-Gómez, Environmental and Cancer Epidemiology Section, National Center for Epidemiology, Carlos III Institute of Health, Sinesio Delgado 6, 28029 Madrid, Spain. E-mail: bperez@isciii.es

Accepted 5 July 2005

DOI 10.1002/ajim.20212. Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com)

First, there are notable sex-related differences in the epidemiologic characteristics of melanoma, with anatomic distribution being particularly noteworthy: while the trunk is the most common location in men, legs are the primary site in women, and these differences are found in countries with large variations in latitude [Armstrong and Kricger, 1994]. Some authors link such differences to gender-specific patterns of sun exposure [Elwood and Gallagher, 1998], yet MacLennan et al. [2003] have nevertheless reported the same gender differences in nevus density on the back and lower limbs in young children unrelated to sun exposure. It has also been suggested that melanocytes might have site-dependent susceptibility towards malignancy [Green, 1992] or even that different pathways related to anatomic site might possibly coexist [Maldonado et al., 2003; Rivers, 2004].

Second, men and women holding occupations with the same job title cannot automatically be assumed to be performing the same work, since exposure patterns and levels may be gender-specific due to gender-based job patterns, with different tasks being assigned or different approaches being taken to the same task [Blair et al., 1999]. Third, toxicokinetic differences between sexes might interact with exposure. Women's thinner skin (which might be relevant here) and higher percentage of fat could modify their susceptibility to certain toxic substances. In addition, there could be hormonal factors linked to melanoma. Estrogens seem to increase the number of melanocytes and to modify their melanin content [Jee et al., 1994]. Moreover, they can also cause skin hyperpigmentation [Jelinek, 1970]. Oral contraceptives have been suggested as another possible risk factor in the development of melanoma, although results have not been conclusive to date [Karagas et al., 2002].

Sweden can be regarded as the ideal candidate for conducting a study into melanoma and female occupation: the country has one of the highest incidences [Center for Epidemiology, 2004], a high percentage of working women that was approaching 50% in 1970 [Andersen et al., 1999], and its epidemiologic registers have been used to construct a huge historical cohort [Barlow and Eklund, 1995] numbering over 1,000,000 working women, followed from 1970 to 1989. Our main aim was to study the relationship between occupation and melanoma in women, by giving a comparative view of the occupational risk of this neoplasm by site, nationwide, using the same approach previously used in men [Perez-Gomez et al., 2004]. The large size of the cohort enabled us to estimate the risk of melanoma even for occupations that are relatively unusual in women.

The relationship between total melanoma and occupation has already been studied, using a related cohort in a different time frame (1960–1979) [Vagero et al., 1990] and the same material, but within a broader context that sought to link occupation to all types of cancer [Andersen et al., 1999; Pollán and Gustavsson, 1999]. Our study reports site-specific relative risks by job title, suitably adjusted for town size and

geographic distribution, using the whole female cohort as a reference, as well as comparisons within occupational sectors to serve as a contrast with people having a more homogeneous socioeconomic status. As in a previous study [Perez-Gomez et al., 2004] that focused on men, we also compared site-risk distributions to assess disparities or similarities between locations that might possibly suggest etiologic relationships. Throughout the study, the terms “site” and “location” are used synonymously to denote anatomic distribution of melanomas.

MATERIALS AND METHODS

The base population for this historical cohort comprised Swedish women gainfully employed at the time of the 1970 census, present in the 1960 census, and still alive, and aged 25–64 years on January 1, 1971. The restriction imposed on all members of the cohort of being present in both the 1960 and 1970 censuses, ensured their residence in the country for at least 10 years. The cohort included 1,101,669 women followed-up until the end of 1989; and within it, a subcohort was also defined, including only those women who declared the same occupation in both the 1960 and 1970 censuses, comprising 2,45,921 women. Two-thirds of the cohort members were full-time workers, while 23% worked for 20–34 hr and 11% for under 20 hr per week.

Information was drawn from two linked data sets, namely: the Swedish Cancer-Environment register, including incident cases and some demographic variables from the 1960 and 1970 censuses, which were used to compute specific rate numerators; and a background population register comprising all individuals in the 1970 census, with information on occupation and residence in 1970, occupation in 1960, and where applicable, date of death that was used to calculate specific rate denominators. The record-linkage between these two registers has been described in detail elsewhere [Center for Epidemiology, 1994]. Melanoma was coded under rubric 190 of the International Classification of Diseases (7th revision); a fourth digit specifies anatomic site. All head and neck melanomas were jointly analyzed. It should be borne in mind that cutaneous melanomas with multiple sites or of non-specified location are included in the global melanoma data but not in the site analysis. They accounted for 0.4% and 9.8% of all registered melanomas, respectively.

Person-years in each of the 278 occupations were accumulated from 1971 until date of death or year-end 1989. The overall person-time that each worker contributed to the study was allocated to the corresponding cells of the stratification variables. These were occupation, county, and size of town of residence in 1970, which were taken as fixed variables, and 5-year age-groups and the calendar periods 1971–75, 1976–80, 1981–85, and 1986–89, which were time-dependent variables. Clayton's algorithm [Breslow and

Day, 1987] was used to calculate the exact number of person-years.

Occupation was coded as a three-digit number as per the Nordic Classification of Occupations [Center for Epidemiology, 1994]. The first digit refers to 1 of 10 major occupational sectors (0–9), where higher numbers indicate manual occupations and lower numbers non-manual occupations, often associated with a higher socio-economic status. Expected cases were computed for each occupation using the age-period specific rates for the whole cohort as the reference.

On the assumption that the observed number of cases were distributed in each stratum as a Poisson variable, log-linear Poisson models were fitted to estimate risk ratios (RRs). Swedish counties were classified into low, medium or high melanoma risk, using a Poisson model adjusted for sex, age, period, occupational sector, and town size, and taking the incidence for the whole country as the reference. This classification was also geographically meaningful, with low risks in the north, and all the high risks in the southern Swedish counties [Perez-Gomez et al., 2004].

For each occupation, site-specific RRs, adjusted for town size and geographic area, were then extracted from log-linear Poisson models; the number of expected cases that had been computed on the basis of the age- and period-specific reference rates, were introduced as an offset [Breslow and Day, 1987] to obtain RRs that were also adjusted for age and period.

Each occupation with at least three observed cases of total cutaneous melanoma was first compared against the whole working female population, and then only against others within the same occupational sector to serve as a contrast with people having a more homogeneous socio-economic status. Production sectors (Sector VII and VIII) were treated as a single category.

These analyses were also repeated for the subcohort reporting the same occupation in the 1970 and 1960 censuses, though only for all cutaneous melanoma due to the low number of cases. This subcohort represents a more specifically exposed group, which is mainly used to check the consistency of the results observed for the general cohort but nevertheless displays certain differences with it, these being: a) a lower number of cases by job title, due partly to the lower female participation in the labor force in 1960, which either reduces statistical power or even renders computation of the risk for some jobs impossible; b) an absence of subjects in terms of jobs that either did not exist or were uncommon among women in 1960 (i.e., mechanical engineers & technicians, or system analysts and programmers), or in terms of occupations with a lower stability (i.e., those implying promotion, such as clerical staff); and c) a slightly different composition of sectors as between subcohort and cohort.

Logarithms of occupational RRs obtained with the whole cohort were also used to compare risk patterns across different locations. The results are depicted on a graph,

highlighting occupations with high RRs and those with discrepant RRs for different sites in Swedish women (Figure 1). Pairwise site agreement was tested using Spearman's correlation coefficient.

RESULTS

Across follow-up, 3,598 cases of cutaneous melanoma were detected in the whole cohort and 875 in the subcohort with a similar anatomic distribution in both cases. Lower limbs, the most frequent location, proved slightly more frequent in the subcohort (40% vs. 38%), as did thorax in the general cohort (23% vs. 20%), while head/neck and upper-limb melanomas accounted for 11% and 18% of the cases, respectively.

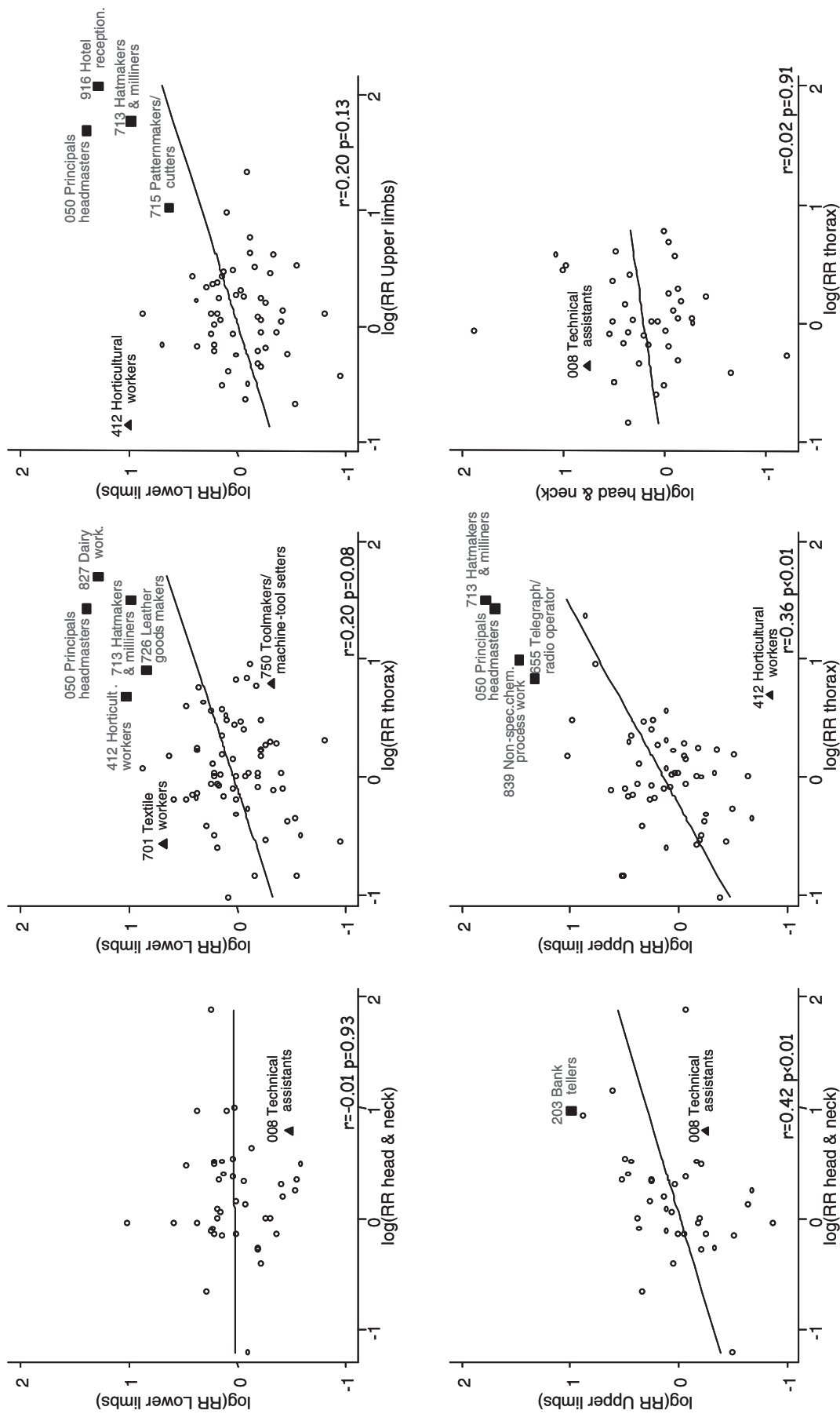
In general, RRs in the cohort showed a certain socioeconomic gradation, albeit clearly less evident than that previously reported for men [Perez-Gomez et al., 2004], with excess risk in sectors 0-III, which mainly contain professional and clerical workers, and reduced risks in the production (VII-VIII) and services sectors (IX). Sector V (Mining) registered only one case. In head/neck, this gradation was not in evidence. Sector VI (Transport and Communications) revealed excess risk in this anatomic location as well as in lower limbs.

Table I shows risk ratios (RR) by job title in the cohort and subcohort for all melanomas with the whole population as reference, as well as with the intrasectorial approach. Table II contains the results by site, though only for the whole cohort, due to the low number of cases in the subcohort. All these RR are adjusted by age, period, town-size, and geographic zone.

All occupations having a minimum of three cases and an $RR > 1.5$ for global cutaneous melanoma in any of the analyses, or a minimum of three cases and an $RR > 2$ for any site, regardless of its statistical significance, are reported. A higher cut-off was used for specific sites, since higher risks were also expected given the lower number of cases. For comparison purposes, all job titles fulfilling the established criteria were included in both tables. However, jobs with less than three cases in all the specific sites are only reported in Table I. Risks for job titles not shown in the tables are available and can be provided on request.

ALL CUTANEOUS MELANOMA

When all cases of cutaneous melanoma were taken into account, only 13 occupations displayed increased risk in any of the analyses (Table I). In general, the intrasectorial approach yielded results similar to those of the general approach, though its lower power resulted in wider confidence intervals. In Sectors 0–III, significant excesses were found for dental nurses, authors, bank tellers, and several types of teachers. Insofar as blue-collar workers were concerned, special mention should be made of the consistent



■ Occupations with RR > p75 in both locations
 ▲ Occupations with RR > p75 in one location and RR < p25 in the other site

FIGURE 1. Linear regression and Spearman correlation coefficients between risks in Swedish women. All occupations with two or more cases in both sites are considered.

TABLE I. All Cases, Age-, Period-, Townsize-, and Geographically-Adjusted RR of Cutaneous Melanoma in Swedish Women by Job Title (Cohort and Subcohort). General and Intra-sectorial Risks Shown

Occupational titles	All cutaneous melanoma											
	Complete cohort					Subcohort with same occupation in the 1960 & 1970 censuses						
	General		Intra-sectorial			General		Intra-sectorial				
Pop	C	RR	95% CI	RR	95% CI	Pop	C	RR	95% CI	RR	95% CI	
SECTOR 0: Professional & technical work												
032 Dentists	1,571	7	1.40	0.67-2.94	1.28	0.61-2.69	842	2	0.63	0.16-2.53	0.59	0.15-2.36
041 Midwives	1,490	7	1.51	0.72-3.17	1.37	0.65-2.87	606	4	1.84	0.69-4.91	1.68	0.63-4.52
044 Dental nurses	5,670	32	1.71	1.21-2.42	1.57	1.10-2.23	2,592	10	1.15	0.62-2.15	1.07	0.57-2.01
045 Medical technicians	4,716	21	1.36	0.89-2.09	1.24	0.81-1.92	705	2	0.80	0.20-3.19	0.75	0.19-3.02
046 Pharmacists	2,601	10	1.27	0.68-2.36	1.15	0.62-2.15	951	4	1.18	0.44-3.15	1.10	0.41-2.94
047 Physiotherapists, occupational therapists	5,731	16	0.88	0.54-1.44	0.80	0.49-1.31	1,144	7	1.84	0.87-3.87	1.72	0.81-3.65
050 Principals, headmasters	555	7	3.77	1.79-7.91	3.44	1.63-7.24	83	2	6.37	1.59-25.52	5.85	1.45-23.55
051 University, higher education teachers	1,711	9	1.74	0.90-3.35	1.60	0.83-3.09	92	1				
052 Teachers in theoretical subjects	14,009	68	1.49	1.16-1.91	1.37	1.06-1.77	3,466	17	1.35	0.84-2.19	1.27	0.78-2.09
056 Pre-school teachers	6,805	28	1.33	0.91-1.92	1.21	0.83-1.76	1,865	8	1.88	0.94-3.78	1.80	0.89-3.66
057 Educational methods advisors	1,428	9	1.98	1.03-3.81	1.81	0.94-3.49	84	0				
061 Ministers, priests	819	5	2.00	0.83-4.81	1.81	0.75-4.35	331	3	2.61	0.84-8.10	2.33	0.74-7.27
084 Authors	163	3	6.28	2.02-19.49	5.73	1.84-17.8	34	0				
085 Journalists, editors	2,474	9	1.16	0.60-2.24	1.06	0.55-2.05	539	3	1.60	0.52-4.98	1.52	0.49-4.78
086 Performing artists	932	5	1.71	0.71-4.12	1.58	0.65-3.81	358	0				
091 Accountants & auditors	640	4	1.97	0.74-5.24	1.80	0.67-4.80	52	1				
093 Librarians, archivists, & curators	4,703	17	1.15	0.72-1.86	1.05	0.65-1.70	949	7	2.09	0.99-4.41	2.02	0.95-4.29
095 Psychologists	1,167	5	1.50	0.62-3.59	1.36	0.57-3.29	117	1				
SECTOR I: Administrative & managerial work ^a												
10 Government legislative & admin. work	4,306	16	1.14	0.70-1.87	1.17	0.62-2.24	453	0				
111 Managing directors	927	5	1.68	0.70-4.04	1.71	0.67-4.40	162	0				
118 Other business managers	6,321	18	0.87	0.55-1.38	0.71	0.38-1.33	493	2	1.06	0.27-4.26		
SECTOR II: Bookkeeping & clerical work												
203 Bank tellers	3,360	20	1.84	1.19-2.86	1.68	1.08-2.63	519	2	1.05	0.26-4.19	0.91	0.22-3.68
292 Bank employees (general bank work)	7,666	28	1.11	0.76-1.61	1.00	0.68-1.45	1,229	7	1.65	0.78-3.47	1.41	0.66-3.01
293 Travel agency employees	803	3	1.14	0.37-3.53	1.01	0.33-3.14	149	0				
296 Insurance raters, claims adjusters	3,764	13	1.04	0.60-1.80	0.92	0.53-1.60	1,189	5	1.15	0.48-2.79	0.94	0.38-2.29
SECTOR IV: Agriculture, forestry, fishing												
401 Working prop (agric, hort., & forestry)	4,247	10	0.85	0.45-1.58	0.82	0.44-1.56	1,116	3	0.90	0.29-2.82	1.05	0.30-3.66
412 Horticultural workers	5,467	30	1.60	1.11-2.29	1.73	1.10-2.74	969	6	1.57	0.70-3.51	0.62	0.17-2.24
441 Forest workers & log-drivers	674	3	1.76	0.57-5.48	1.64	0.52-5.18		27	0			
SECTOR VI: Transport & communications												
633 Motor-vehicle drivers, traindrivers	2,871	6	0.68	0.30-1.50	0.61	0.27-1.38	182	0				
643 Railway stationmaster/train dispatchers	285	3	3.18	1.02-9.85	2.84	0.90-8.92	9	0				
653 Telephone operators	4,161	22	1.60	1.05-2.43	1.41	0.89-2.24	3,069	16	1.44	0.88-2.37	1.86	0.94-3.69
655 Telegraph & radio operators	1,193	7	1.77	0.84-3.72	1.57	0.73-3.36	433	2	1.26	0.32-5.06	1.41	0.34-5.92
SECTORS VII & VIII: Production												
701 Textile workers	7,208	26	1.00	0.68-1.47	1.13	0.76-1.69	3,258	15	1.13	0.68-1.89	1.19	0.69-2.06
719 Hatmakers & milliners	1,129	10	2.62	1.41-4.88	3.10	1.65-5.82	588	6	2.94	1.32-6.56	3.40	1.48-7.80
716 Patternmakers & cutters	2,84	11	1.34	0.74-2.43	1.52	0.83-2.77	783	4	1.22	0.46-3.26	1.26	0.46-3.43
718 Other sewing work	4,398	15	0.95	0.57-1.57	1.09	0.65-1.82	677	4	1.50	0.56-4.01	1.65	0.61-4.47
726 Leather goods makers	1,037	5	1.29	0.54-3.10	1.48	0.61-3.58	269	2	1.74	0.43-6.99	1.77	0.43-7.24
744 Dental technicians	604	3	1.53	0.49-4.74	1.81	0.58-5.63	368	0				
750 Toolmakers, machine-tool setters/operat.	5,833	17	0.91	0.56-1.46	1.08	0.66-1.76	327	0				
826 Butchers & meat preparers	1,584	9	1.66	0.86-3.20	1.93	1.00-3.74	201	1				
827 Dairy workers	561	4	2.16	0.81-5.77	2.52	0.94-6.76	109	0				
828 Other food-processing work	810	4	1.47	0.55-3.92	1.71	0.64-4.57	40	0				
831 Chemical process workers	341	3	2.65	0.85-8.22	3.14	1.00-9.81	35	0				
839 Non-spec. chemical & cellulose processes	1,214	6	1.51	0.88-3.37	1.85	0.82-4.16	153	0				
881 Packers	10,285	36	1.01	0.73-1.40	1.19	0.84-1.67	1,316	9	1.84	0.95-3.55	2.19	1.10-4.35
SECTOR IX: Services & military work												
914 Nurses/nurses	28,864	87	0.94	0.76-1.16	1.14	0.91-1.42	5,207	23	1.38	0.91-2.09	1.81	1.15-2.86
916 Hotel/receptionists	551	4	2.27	0.85-6.05	2.65	0.89-7.09	33	0				
942 Bath attendants	1,341	3	0.67	0.22-2.09	0.79	0.25-2.44	350	0				
946 Photographers	642	3	1.47	0.47-4.56	1.74	0.56-5.42	251	2	2.43	0.61-9.74	3.01	0.74-12.17

Pop., population; C, cases; RR, risk ratio; CI, confidence interval. All occupations reported have a minimum of three cases and an RR > 1.5 for global cutaneous melanoma in the whole cohort and/or 60-70 subcohort, or a minimum of three cases with RR > 2 for any of the sites (whole cohort only) in the general or intra-sectorial analyses, regardless of their statistical significance. Shaded job titles have more than three cases. RRs over the established threshold for all cases (1.5) and P < 0.05. Bold text indicates only P < 0.05. Sector V (Miners and quarrymen) is not shown, as there was only one case of melanoma. ^aIntra-sectorial analysis could not be performed in SECTOR I for the 60-70 subcohort, as only one job title had melanoma cases.

TABLE II. Sites: Age-, Period-, Townsize- and Geographically-Adjusted RR of Cutaneous Melanoma in Swedish Women by Job Title (Whole Cohort). General and Intra-sectorial Analyses

Occupational titles	Head and Neck			Thorax			Upper limbs			Lower limbs				
	General		Intra-sectorial	General		Intra-sectorial	General		Intra-sectorial	General		Intra-sectorial		
	C	RR 95% CI	RR 95% CI	C	RR 95% CI	RR 95% CI	C	RR 95% CI	RR 95% CI	C	RR 95% CI	RR 95% CI		
SECTOR 0: Professional & technical work														
032 Dentists	0			3	2.51 0.81-7.79	2.14 0.69-6.70	0			3	1.57 0.51-4.87	1.43 0.46-4.45		
041 Midwives	1			3	2.68 0.86-8.32	2.30 0.74-7.20	1			2	1.14 0.29-4.57	1.01 0.25-4.06		
044 Dental nurses	1			6	1.27 0.57-2.83	1.08 0.48-2.44	4	1.24	0.47-3.33	112	0.41-3.02	2.40 1.51-3.82		
045 Medical technicians	3	2.45 0.78-7.62	2.73 0.85-8.74	7	1.82 0.86-3.83	1.56 0.73-3.31	1			7	1.15 0.55-2.41	1.03 0.49-2.19		
046 Pharmacists	0			1			1			7	2.28 1.09-4.80	2.04 0.87-4.33		
047 Physiotherapists, occupational therapists	2	1.03 0.26-4.14	1.14 0.28-4.66	1	1.18 0.49-2.83	1.01 0.42-2.45	2	0.62	0.15-2.48	0.53 0.13-2.16	7	1.02 0.49-2.15	0.93 0.44-1.97	
050 Principals, headmasters	0			2	4.91 1.23-19.67	4.18 1.04-16.85	2	5.85	1.46-23.47	5.43 1.34-21.95	3	4.39 1.41-13.64	3.99 1.28-12.44	
051 University, higher education teachers	1			4	3.04 1.4-8.13	2.61 0.97-7.05	2	2.28	0.57-9.13	2.16 0.53-8.75	2	0.97 0.24-3.89	0.89 0.22-3.57	
052 Teachers in theoretical subjects	3	0.80 0.26-2.50	0.90 0.28-2.87	21	2.00 1.30-3.08	1.75 1.12-2.75	9	1.24	0.64-2.40	1.12 0.57-2.20	23	1.42 0.94-2.14	1.27 0.83-1.94	
056 Pre-school teachers	2	1.30 0.32-5.21	1.43 0.35-5.84	6	1.10 0.49-2.45	0.93 0.41-2.09	5	1.40	0.58-3.37	1.28 0.52-3.11	11	1.32 0.73-2.39	1.19 0.65-2.18	
057 Educational methods advisors	0			5	4.56 1.89-11.00	3.91 1.61-9.50	2	2.51	0.63-10.05	2.37 0.59-9.58	1			
085 Journalists, editors	2	2.82 0.70-11.32	2.83 0.71-12.13	4	2.12 0.79-5.67	1.79 0.66-4.83	1				4	3.46 1.30-9.24	3.27 1.21-8.81	
086 Performing artists	0			1			0			5	0.91 0.38-2.18	0.81 0.33-1.96		
093 Librarians, archivists, & curators	0			5	1.49 0.62-3.59	1.26 0.52-3.07	2	0.75	0.19-3.02	0.70 0.17-2.84	5	0.91 0.38-2.18	0.81 0.33-1.96	
SECTOR I: Administrative & managerial work														
101 Government legislative & admin. work	3	2.07 0.66-6.46	6.55 0.66-64.51	2	0.61 0.15-2.44	0.94 0.16-5.71	5	2.00	0.83-4.82	0.94 0.31-2.84	6	1.13 0.50-2.51	1.27 0.44-3.71	
111 Managing directors	0			3	0.62 0.20-1.92	1.37 0.23-8.28	8	2.16	1.07-4.34	1.12 0.39-3.24	5	0.63 0.26-1.53	0.45 0.15-1.35	
SECTOR II: Bookkeeping & clerical work														
209 Bank tellers	2	2.12 0.53-8.49	2.66 0.64-10.97	5	1.83 0.76-4.41	1.63 0.67-3.97	6	3.23	1.45-7.22	2.68 1.18-6.10	5	1.19 0.49-2.86	1.10 0.45-2.66	
292 Bank employees (general bank work)	2	0.94 0.23-3.78	1.10 0.27-4.49	4	0.63 0.24-1.70	0.55 0.21-1.49	6	1.37	0.61-3.06	1.12 0.49-2.53	13	1.32 0.77-2.28	1.20 0.69-2.09	
293 Travel agency employees	0			0			0			3	2.82 0.91-8.77	2.45 0.78-7.63		
296 Insurance raters, claims adjusters	0			3	1.00 0.32-3.10	0.89 0.28-2.79	5	2.26	0.94-5.48	1.86 0.76-4.57	4	0.83 0.31-2.20	0.72 0.27-1.93	
SECTOR IV: Agriculture, forestry, & fishing														
401 Working prop (agric, hortic, & forestry)	1			5	2.27 0.93-5.51	2.18 0.85-5.59	0			0.42 0.08-2.19	0.42 0.08-2.19	3	0.78 0.25-2.42	0.84 0.26-2.70
412 Horticultural workers	4	1.50 0.56-4.03	0.97 0.28-3.45	8	2.03 1.01-4.09	1.98 0.78-5.02	2	0.55	0.14-2.19	0.42 0.08-2.19	12	1.79 1.01-3.16	2.78 1.36-5.65	
SECTOR VI: Transport & communications														
633 Motor-vehicle drivers, tram drivers	3	3.86 1.24-12.05	3.18 0.90-11.25	0			2	1.28	0.32-5.13	1.84 0.42-8.15	1			
653 Telephone operators	3	2.36 0.76-7.35	1.62 0.46-5.75	5	1.44 0.60-3.48	1.82 0.67-4.90	1				12	2.23 1.26-3.94	1.60 0.84-3.02	
SECTORS VII & VIII: Production														
701 Textile workers	1			3	0.55 0.18-1.72	0.56 0.18-1.79	3	0.61	0.20-1.89	0.85 0.26-2.72	16	1.68 1.02-2.75	2.00 1.18-3.38	
719 Hatmakers & milliners	1			3	3.81 1.22-11.83	4.51 1.42-14.34	3	4.25	1.37-13.23	5.90 1.83-19.03	3	2.12 0.68-6.58	2.66 0.84-8.38	
715 Patternmakers & cutters	0			2	1.10 0.28-4.42	1.20 0.29-4.90	3	2.03	0.65-6.30	2.80 0.87-9.02	5	1.59 0.66-3.82	1.87 0.76-4.58	
718 Other sewing work	2	0.98 0.24-3.94	1.00 0.24-4.12	3	0.89 0.29-2.76	0.94 0.30-2.97	3	1.02	0.33-3.17	1.46 0.46-4.67	6	1.02 0.46-2.28	1.21 0.53-2.74	
726 Leather goods makers	0			2	2.29 0.57-9.20	2.49 0.61-10.20	0				3	2.02 0.65-6.27	2.31 0.73-7.32	
750 Toolmakers, machine-tool setters/operat.	2	0.93 0.23-3.73	1.01 0.25-4.18	8	1.84 0.92-3.69	2.18 1.05-4.53	1				4	0.58 0.22-1.54	0.74 0.27-2.01	
826 Butchers & meat preparers	1			3	2.45 0.79-7.60	2.75 0.87-8.71	1				1			
881 Packers	4	0.96 0.36-2.56	0.96 0.34-2.66	9	1.12 0.58-2.17	1.28 0.64-2.56	4	0.62	0.23-1.65	0.84 0.30-2.32	15	1.12 0.67-1.86	1.45 0.84-2.48	
SECTOR IX: Services & military work														
914 Nursemaids	15	1.50 0.90-2.52	1.50 0.87-2.59	14	0.64 0.38-1.09	0.85 0.49-1.47	20	1.22	0.78-1.91	1.60 0.99-2.57	32	0.92 0.65-1.31	1.13 0.78-1.64	
942 Bath attendants	0			0			0			3	1.88 0.61-5.85	2.32 0.74-7.25		

C, cases; RR, risk ratio; CI, confidence interval. All jobs reported have a minimum of three cases and an RR > 1.5 for global cutaneous melanoma in the whole cohort and/or 60-70 subcohort, or a minimum of three cases with RR > 2 for any of the sites (whole cohort only) in the general or intra-sectorial analyses, regardless of their statistical significance. Occupations with fewer than three cases in all sites are excluded. Shaded job titles have more than three cases. RRs over the established threshold for the sites (2) and P < .05. Bold text indicates only P < .005.

increase in risk found among horticultural workers and hatmakers/milliners. Railway station masters/train dispatchers and telephone operators also registered a significant excess risk in the general analysis, which remained high, although not statistically significant, in the intrasectorial approach. The opposite was true of Butchers/meat preparers and chemical process workers, where the high, although not significant, excess risks found in the general analysis attained statistical significance in the intrasectorial approach.

Subcohort analysis confirmed the increased risk found for hatmakers/milliners, and highlighted two new occupations—packers and nursemaids, with marginally significant excess risks, which became clearly significant when compared solely with jobs within their own sector.

MELANOMA SUBSITES (Table II)

In the case of the head & neck, only motor-vehicle drivers/tram drivers presented a significant excess risk for this site. In the case of the thorax, both the general and intrasectorial analyses showed significant or marginally significant high risks for university and higher education teachers, teachers in theoretical subjects, and educational methods advisors, as well as for principals/headmasters, although based only on two cases in this last-mentioned occupation. In addition, excess risks were also found among horticultural workers, hatmakers/milliners, and toolmakers/machine-tool setters/operators.

Other business managers displayed increased risk of melanoma in the upper limbs but this disappeared in the intrasectorial analysis, unlike bank tellers and hatmakers/milliners who registered significant excesses in both approaches for this site. Principals and headmasters also had a very high significant risk, but again, based only on two cases.

Lastly, in the case of lower limbs, both the general and intrasectorial analyses showed a significant or marginally significant high risk for dental nurses, pharmacists, principals/headmasters, performing artists, horticultural workers,

and textile workers. Telephone operators also had an increased risk, although this was only significant when the whole cohort was used as reference.

ESTIMATION OF ERROR DUE TO CHANCE

Table III shows an estimation of the expected number of significant associations with an $RR > 1$ assuming the null hypothesis, that is, attributable to chance, by site and analysis, assuming two-tailed $\alpha = 0.05$, as well as the observed number of significant associations and those over the established threshold (1.5 for all cases and 2 for sites). It is interesting to note that, except for head and neck, all sites registered a number of statistically significant excess risks that proved at least three times greater than the expected number. However, the importance of our findings should be judged in the light of available knowledge.

CORRELATIONS OF RESULTS BY SITE

In order to detect disparities or similarities between locations, we performed pairwise comparisons between occupational $\log(RR)$ by site. Figure 1 depicts occupations with discordant risks ($\log RR < \text{percentile } 25$ in one site and $\log RR > \text{percentile } 75$ in the other), and indicates jobs with increased risk ($\log RR > \text{percentile } 75$) for both locations. Both Figure 1 and Table IV show that upper limb risks registered a significant correlation with head and neck estimates ($r = 0.42$) and thorax risks ($r = 0.36$), and a non-significant correlation of 0.20 with lower limbs. Thorax and lower limbs likewise showed a non-significant correlation ($r = 0.20$). The lack of correlation between head and neck and thorax ($r = 0.02$), or lower limbs ($r = -0.01$) is noteworthy. Horticultural workers revealed a big discrepancy between the relative risk observed for melanomas in thorax and in lower limbs, and a lack of excess risk in upper limbs. Textile workers displayed a similar pattern, with a high risk in lower limbs and a low risk in thorax. The contrary was observed for

TABLE III. Estimation of Observed and Expected Associations due to Chance, by Site and Analysis

		Total cases				Head & neck				Thorax				Upper limbs				Lower limbs			
		Total	ex	ob	thr	Total	ex	ob	thr	Total	ex	ob	thr	Total	ex	ob	thr	Total	ex	ob	thr
General	Cohort	112	2.8	13	9	30	0.8	2	1	62	1.6	7	5	43	1.1	5	3	74	1.9	8	5
	Subcoh.	49	1.2	3	1																
Intrasectorial	Cohort	112	2.8	11	8	30	0.8	1	0	62	1.6	5	3	43	1.1	3	2	74	1.9	5	5
	Subcoh.	49	1.2	3	3																

Total, number of occupations with more than three cases, that is, number of comparisons performed.

ex, number of expected significant $RRs > 1$ for two-tailed $\alpha = 0.05$.

ob, number of observed significant $RRs > 1$.

thr, number of observed significant RRs over the indicated threshold (1.5 for all cases and 2 for sites).

TABLE IV. Spearman Correlation Coefficients Between Site Risks in Swedish Women. All Occupations With Two or More Cases in Both Sites are Considered

		Head/neck	Thorax	Upper limbs
Thorax	r	0.02		
	p	0.91		
Upper limbs	r	0.42	0.36	
	p	<0.01	<0.01	
Lower limbs	r	0.01	0.20	0.20
	p	0.93	0.08	0.13

technical assistants, who had an excess risk for head and neck melanoma and lower risk in upper limbs and thorax.

DISCUSSION

Ultraviolet radiation from sunlight is generally acknowledged as playing a main role in the etiology of melanoma. However, a number of studies [Pion et al., 1995; Andersen et al., 1999; Perez-Gomez et al., 2004] have reported associations between certain jobs and this neoplasm, which cannot be explained by sunlight exposure alone, suggesting a role for occupational factors that may be gender specific. As in our earlier study [Perez-Gomez et al., 2004], we again studied the occupational risk distribution for this neoplasm, but this time with the focus on women in order to ascertain any possible occupational hazards that might be linked to female melanoma.

The lack of personal information in our data led us to adopt an indirect approach, aimed at trying to control those factors associated with non-occupational characteristics that could confound the results, adjusting our risk estimations: a) for town size, in view of the fact that an urban/rural gradient of risk has been described in Sweden, which, according to some authors [Eklund and Malec, 1978], can probably be considered a proxy of travel habits to sunny countries; and b) for geographical distribution [Westerdahl et al., 1992] that might reflect environmental UV exposure. Furthermore, there is a well-known relationship between socioeconomic class and melanoma risk [Pion et al., 1995], which is also thought to reflect lifestyle differences. It has been pointed out that women working outside the home can differ from homeworkers in many lifestyle-related factors [Blair et al., 1999], such as tobacco, drug or alcohol use, or reproductive history, all of which have been studied as possible modifiers of melanoma risk [Westerdahl et al., 1996]. Dietary fat and coffee consumption have also been associated with melanoma in women [Veierod et al., 1997]. Accordingly, the fact that our cohort, and thus our reference group, is solely made up of working women, should be seen

as an additional strength of the study. Furthermore, we also calculated the risk for each occupation, taking into account only those women working within the same occupational sector as the job considered, an approach that enables comparison with subjects having a more homogeneous socioeconomic status. A general limitation of such cohort studies is the use of data, such as occupation, town size, and county of residence registered at one point in time, which might change across follow-up. As stated above, although the subcohort had a more specific definition of exposure, it had lower statistical power and fewer occupations.

In these types of studies that entail multiple comparisons, there is always a certain risk of obtaining some spuriously significant associations. Table III provides an estimation of expected associations due to chance, by site and analysis, together with the real number of associations obtained. These data show that the only significant result (Table III) for head and neck could also be explained by chance, suggesting that occupation-related factors do not play an important role in this site, despite its being the most exposed part of the body. To weight the plausibility of the associations found, several considerations have also been taken into account, namely: a) consistency between the results of the cohort and subcohort analyses; b) similar results being observed for jobs with quite similar occupational exposures; and c) the existence of comparable results in the literature that are specifically discussed.

According to our results, at least five education-related occupations were shown by both the general and intrasectorial approaches to have a significant or marginally significant excess risk of melanoma in the whole cohort. While the thorax was the most common location for this increased risk, there was no excess risk for the head and neck. Educational occupations have been repeatedly associated with excess of risk of melanoma in men [Goodman et al., 1995; Andersen et al., 1999; Bouchardy et al., 2002] and women alike [Gallagher et al., 1986; Vagero et al., 1990; Andersen et al., 1999], and it is noteworthy that this increased risk has been described throughout the whole range of teachers, from preschool to college. No clear explanation can be given, except perhaps their longer holidays (at least a month more *de facto*). The Association of Swiss Cancer Registries [Bouchardy et al., 2002] reported socioeconomically adjusted estimators for men, which did not confirm the excess risk yielded by their crude data. In addition, King et al. [1994] found that the high proportional mortality rate described for female teachers in British Columbia disappeared when housewives were excluded from the analysis. However, none of these reasons are capable of explaining our results, since our intrasectorial estimates, which are socioeconomically adjusted to a certain degree, continue to show excess risks in women in the same way as they did in men [Perez-Gomez et al., 2004], and yet only female workers were used as the reference.

Probably, the clearest and most consistent result in our study is the previously unreported significant risk observed for hatmakers and milliners. This occupational category showed significant excess incidence in all the analyses that reflected a generalized increase in all the anatomic sites covered. This increased risk was likewise found in the subcohort that declared the same job category in 1960, thereby reinforcing the possibility of an occupational association. Social confounding and sun-related lifestyles would not seem plausible explanations for these results.

The women engaged in this occupation are mainly milliners, some of whom probably handle fur hats. Swedish male fur tailors also registered a consistent excess risk [Perez-Gomez et al., 2004]. Therefore, both sexes in these categories may be exposed to trichloroethylene that was related to excess melanoma in a Canadian case-control study [Fritschi and Siemiatycki, 1996] and in a California community where drinking water was contaminated with ammonium perchlorate and trichloroethylene [Morgan and Cassady, 2002]. Nevertheless, no excess risk was found in a Danish cohort of workers exposed to this same chemical [Raaschou-Nielsen et al., 2003].

If female hatmakers were involved, mercury might be an alternative candidate to explain our findings. Bouchardy et al. [2002] also reported a non-significant increased risk for male tailors and hatters. The use of mercuric nitrate in the production of felt hats to hydrolyze rabbit fur has been classically described [ATSDR, 1999], with Lewis Carroll's Mad Hatter typically used as an example of its neurologic toxicity. On the other hand, Merler et al. [1994] did not describe higher mortality due to melanoma in a cohort of workers of both sexes that received compensation for mercury poisoning in a fur hat industry. Mercury is also used in dental offices, where both dentists and dental nurses may be exposed to it. Even after socioeconomic adjustment, dental nurses in our study also showed a clear excess risk of cutaneous melanoma in the general cohort, mainly affecting legs. Female dentists also had a certain degree of increased risk in the general analysis, though this failed to attain statistical significance. This excess, mainly due to thorax and leg cases, was reduced in the intrasectorial approach and disappeared entirely in the subcohort. Higher incidences than expected by chance for dentistry, in both men and women, have been found in pooled standardized incidence ratios (SIR) of Nordic countries [Andersen et al., 1999], in England and Wales [Vagero et al., 1990], and also in socioeconomically adjusted estimators for men [Goodman et al., 1995; Bouchardy et al., 2002], though these results could also be due to other occupational factors, such as artificial UV exposure. An English case-control study on males reported a significant RR of melanoma of 2.9 associated with occupational exposure to mercury [Magnani et al., 1987], but Boffeta et al. [1998] failed to find increased risk of death from melanoma in mercury miners from four European countries,

compared with national reference rates. However, no socioeconomic adjustment was performed, the female population was made up of only 256 Ukrainian miners, and most workers belonged to Mediterranean countries, where melanoma incidence is lower, likely due to different skin pigmentation. Furthermore, no increase in melanoma has been reported in chloralkali workers, who are known to undergo exposure to mercury, although nearly all of the published studies have been confined to men. The International Agency for Research on Cancer (IARC) considers that there is inadequate evidence in humans to support the carcinogenicity of mercury and mercury compounds [IARC, 1997a].

Both the general and intrasectorial approaches showed an almost significant RR of 2 for female librarians, archivists and curators in the subcohort; and a similar increase was seen in men [Perez-Gomez et al., 2004]. Curators comprise the subgroup with more frequent exposure to toxic preservative agents, such as solvents or pesticides, and topical application of DDT, mercuric chloride or arsenic [National Parks Service, 2001]. This last-mentioned substance that is used for preserving animal specimens is known to be a skin carcinogen. Yet, while its role is clearly established in non-melanoma skin cancer, this is not the case in melanoma. Ecologic studies have yielded contradictory results [Philipp et al., 1983; Guo et al., 2001]. An increased risk of melanoma has been recently reported among farmers with high arsenic concentration in toenails [Beane Freeman et al., 2004], but more information is needed to assess this suggested association.

Mercury seed disinfectants and arsenic pesticides have been used by horticultural workers, who registered a significant excess risk in the thorax and legs. After socioeconomic adjustment, a significant excess risk has also been reported for Swiss male horticultural workers, mainly due to head and neck and thorax cases [Bouchardy et al., 2002]. According to Wiklund et al. [1988], mercury compounds were used in Swedish agriculture for over 60 years, although in the mid-1960s alkyl mercury compounds were forbidden and limitations placed on mercury disinfection. Zinc arsenate was also used by horticultural workers in Sweden until 1966 when it was replaced by DDT. Nevertheless, the subcohort results that should register higher risks than did the cohort results if arsenic or mercury enhanced the risk of melanoma, do not support this hypothesis. Despite the increased risk for horticultural workers, female farm workers as a whole did not show any excess risk of melanoma, which is in line with the results reported by Wiklund et al. for Swedish female farmers [Wiklund and Dich, 1994]. Notwithstanding this, these same authors described a high SIR for melanoma in elder farmers, a finding that would be congruent with a role for mercury or arsenic.

A further noteworthy result is the increased risk among bank tellers in the cohort, which reflected the excess risk found

in upper limbs. The use of ultraviolet A radiation to verify signatures has been quite common, exposing hands to UVA, which is regarded as probably being carcinogenic to humans by the IARC (Group 2A) [IARC, 1997b]. This result could suggest a local effect of such radiation, though irradiation from these devices is quite low [Diffey, 1990]. Moreover, the excess risk previously reported for male bank tellers was mainly due to thorax cases [Perez-Gomez et al., 2004].

Within the transport and communication sector, railway station masters/train dispatchers showed significant excesses in the cohort analysis. Vagero et al. [1990] also reported high, though non-significant, proportional registration ratios in railway linesmen in England and Wales. In addition, motor-vehicle/tram drivers showed a high risk of melanoma though only in head and neck and due to just three cases. Chance could account for this result, as this is the only significant occupation in this anatomic location.

The telecommunications industry has been repeatedly associated with melanoma [Vagero et al., 1985; DeGuire et al., 1992]. In our study, telephone operators in both the cohort and subcohort registered a significant or marginally significant excess risk and an RR of over 1.4 for all sites, although this only attained significance in the legs. A high although non-significant risk was likewise observed for telegraph and radio operators. These occupations could entail EMF exposure.

We found an increased risk of melanoma in legs for textile workers. A similar result for men was described in Switzerland [Bouchardy et al., 2002], and our analysis of Swedish men [Perez-Gomez et al., 2004] also yielded marginally significant excesses, though in the thorax and upper limbs. Yet, other authors have failed to detect increased risks in the textile industry [Nelemans et al., 1993]. According to Deadman and Infante-Rivard [2002], sewing- and textile-machine operators rank among the female occupational categories most highly exposed to electromagnetic fields, which would lend some support to the theory of an association between melanoma and EMF exposure. Exposure to EMF might also affect precision toolmakers, who had a marginally significant risk in thorax that became significant in the intrasectorial approach. In general, results regarding EMF and melanoma have not been conclusive to date. Floderus et al. [1999] used a job exposure matrix to estimate EMF exposure among Swedish workers, and reported a high risk of melanoma in both sexes. However, another Swedish study showed no increased risk of malignant melanoma following exposure to EMF among a cohort of welders [Hakansson et al., 2002].

Chemical process workers had a relative risk of 3.14 in the intrasectorial analysis, although it is based on only three cases. More difficult to explain are the excesses found among butchers (only in the intrasectorial analysis for the whole cohort), packers (subcohort only), and nursemaids (subcohort and marginally significant in the head and neck and thorax).

Correlation coefficients (Figure 1 & Table IV) were higher between the upper limbs and head/neck. These two sites may well share occupational risks, as they are the most exposed parts of the body in occupational settings. A significant correlation was also found between the upper limbs and thorax. However, the lack of correlation between head/neck and thorax, or lower limbs was noteworthy. Legs seemed to show a special pattern, with only a moderate and non-significant correlation with upper limbs or thorax. Although such specificity could be due to differential sun exposure resulting from the use of stockings, it could also be explained by particular responses of the skin in this anatomic location. In this regard, Cress et al. [1995] found that risk ratios among women for major sun-related and phenotype risk factors, such as the number of large nevi or frequent sunburns in elementary school, were lower for leg melanomas than for other sites, suggesting that phenotypic factors might differ according to anatomic site. These results could support the possible existence, proposed by some authors [Maldonado et al., 2003; Rivers, 2004], of different pathways leading to site-specific melanoma.

To sum up, some occupations with possible exposure to arsenic or mercury display an increased risk of melanoma. Among these, the generalized excess risk among hatmakers/milliners warrants further attention. The weak correlation between legs and other sites suggests site-specificity in melanoma risk factors.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was partly supported by RCESP grant C03/09 (Spanish Network of Co-operative Epidemiological and Public Health Research Centers). We are indebted to Michael Benedict for his revision of the English.

REFERENCES

- Andersen A, Barlow L, Engeland A, Kjaerheim K, Lynge E, Pukkala E. 1999. Work-related cancer in the Nordic countries. *Scand J Work Environ Health* 25:1–116.
- Armstrong BK, Krickler A. 1994. Cutaneous melanoma. *Cancer Surv* 19-20:219–240.
- ATSDR. 1999. Toxicological Profile for Mercury. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Agency for toxic substances and disease registry. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp46.html>. (accessed 4 Jun 2004)
- Barlow L, Eklund G. 1995. Opening of a new database for research scientists. FoB 60 and 70 linked with the cancer registry. *Lakartidningen* 92:1344, 1347.
- Beane Freeman LE, Dennis LK, Lynch CF, Thorne PS, Just CL. 2004. Toenail arsenic content and cutaneous melanoma in Iowa. *Am J Epidemiol* 160:679–687.
- Blair A, Zahm SH, Silverman DT. 1999. Occupational cancer among women: Research status and methodologic considerations. *Am J Ind Med* 36:6–17.

- Boffetta P, Garcia-Gomez M, Pompe-Kirn V, Zaridze D, Bellander T, Bulbulyan M, Caballero JD, Ceccarelli F, Colin D, Dizdarevic T, Espanol S, Kobal A, Petrova N, Sallsten G, Merler E. 1998. Cancer occurrence among European mercury miners. *Cancer Causes Control* 9:591–599.
- Bouchardy C, Schuler G, Minder C, Hotz P, Bousquet A, Levi F, Fisch T, Torhorst J, Raymond L. 2002. Cancer risk by occupation and socioeconomic group among men—A study by the Association of Swiss Cancer Registries. *Scand J Work Environ Health* 28:1–88.
- Breslow NE, Day NE. 1987. *Statistical methods in cancer research, Vol II. The analysis of cohort studies.* IARC Scientific Publication 82. Lyon: IARC.
- Center for Epidemiology. 1994. *Cancer environment register 1960–1970. EpC Rapport.* Stockholm: Swedish National Board of Health and Welfare. [in Swedish]
- Center for Epidemiology. 2004. *Cancer in Sweden 2003. The National Board of Health and Welfare.* <http://www.socialstyrelsen.se/Publicerat/2004/8636/2004-42-10.htm>. (accessed 25 Jun 2005)
- Cress RD, Holly EA, Ahn DK, LeBoit PE, Sagebiel RW. 1995. Cutaneous melanoma in women: Anatomic distribution in relation to sun exposure and phenotype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 4:831–836.
- Deadman JE, Infante-Rivard C. 2002. Individual estimation of exposures to extremely low frequency magnetic fields in jobs commonly held by women. *Am J Epidemiol* 155:368–378.
- DeGuire L, Cyr D, Theriault G, Provencher S, Iturra H, Case BW. 1992. Malignant melanoma of the skin among workers in a telecommunications industry: Mortality study 1976–83. *Br J Ind Med* 49:728–731.
- Diffey BL. 1990. Human exposure to ultraviolet radiation. *Semin Dermatol* 9:2–10.
- Eklund G, Malec E. 1978. Sunlight and incidence of cutaneous malignant melanoma. Effect of latitude and domicile in Sweden. *Scand J Plast Reconstr Surg* 12:231–241.
- Elwood JM, Gallagher RP. 1998. Body site distribution of cutaneous malignant melanoma in relationship to patterns of sun exposure. *Int J Cancer* 78:276–280.
- Floderus B, Stenlund C, Persson T. 1999. Occupational magnetic field exposure and site-specific cancer incidence: A Swedish cohort study. *Cancer Causes Control* 10:323–332.
- Fritschi L, Siemiatycki J. 1996. Melanoma and occupation: Results of a case-control study. *Occup Environ Med* 53:168–173.
- Gallagher RP, Elwood JM, Threlfall WJ, Band PR, Spinelli JJ. 1986. Occupation and risk of cutaneous melanoma. *Am J Ind Med* 9:289–294.
- Goodman KJ, Bible ML, London S, Mack TM. 1995. Proportional melanoma incidence and occupation among white males in Los Angeles County (California, United States). *Cancer Causes Control* 6:451–459.
- Green A. 1992. A theory of site distribution of melanomas: Queensland, Australia. *Cancer Causes Control* 3:513–516.
- Guo HR, Yu HS, Hu H, Monson RR. 2001. Arsenic in drinking water and skin cancers: Cell-type specificity (Taiwan, ROC). *Cancer Causes Control* 12:909–916.
- Hakansson N, Floderus B, Gustavsson P, Johansen C, Olsen JH. 2002. Cancer incidence and magnetic field exposure in industries using resistance welding in Sweden. *Occup Environ Med* 59:481–486.
- IARC. 1997a. *Mercury and mercury compounds. Summary of Data Reported and Evaluation.* IARC Monogr Eval. Carcinog. Risk Chem.-Hum. <http://monographs.iarc.fr/htdocs/monographs/vol58/mono58-3.htm>. (accessed 4 Jun 2004a)
- IARC. 1997b. *Solar and Ultraviolet Radiation. Summary of Data Reported and Evaluation.* IARC Monogr Eval. Carcinog. Risk Chem.-Hum. <http://monographs.iarc.fr/htdocs/monographs/vol55/solar-and-uv-radiation.htm>.
- Jee SH, Lee SY, Chiu HC, Chang CC, Chen TJ. 1994. Effects of estrogen and estrogen receptor in normal human melanocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 199:1407–1412.
- Jelinek JE. 1970. Cutaneous side effects of oral contraceptives. *Arch Dermatol* 101:181–186.
- Karagas MR, Stukel TA, Dykes J, Miglionico J, Greene MA, Carey M, Armstrong B, Elwood JM, Gallagher RP, Green A, Holly EA, Kirkpatrick CS, Mack T, Osterlind A, Rosso S, Swerdlow AJ. 2002. A pooled analysis of 10 case-control studies of melanoma and oral contraceptive use. *Br J Cancer* 86:1085–1092.
- King AS, Threlfall WJ, Band PR, Gallagher RP. 1994. Mortality among female registered nurses and school teachers in British Columbia. *Am J Ind Med* 26:125–132.
- Linnet MS, Malker HS, Chow WH, McLaughlin JK, Weiner JA, Stone BJ, Ericsson JL, Fraumeni-JF J. 1995. Occupational risks for cutaneous melanoma among men in Sweden. *J Occup Environ Med* 37:1127–1135.
- MacLennan R, Kelly JW, Rivers JK, Harrison SL. 2003. The Eastern Australian Childhood Nevus Study: Site differences in density and size of melanocytic nevi in relation to latitude and phenotype. *J Am Acad Dermatol* 48:367–375.
- Magnani C, Coggon D, Osmond C, Acheson ED. 1987. Occupation and five cancers: A case-control study using death certificates. *Br J Ind Med* 44:769–776.
- Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H, Jain AN, Busam K, Kageshita T, Ono T, Albertson DG, Pinkel D, Bastian BC. 2003. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst* 95:1878–1890.
- Merler E, Boffetta P, Masala G, Monechi V, Bani F. 1994. A cohort study of workers compensated for mercury intoxication following employment in the fur hat industry. *J Occup Med* 36:1260–1264.
- Morgan JW, Cassidy RE. 2002. Community cancer assessment in response to long-time exposure to perchlorate and trichloroethylene in drinking water. *J Occup Environ Med* 44:616–621.
- Nelemans PJ, Scholte R, Groenendal H, Kiemeneij LA, Rampen FH, Ruiters DJ, Verbeek AL. 1993. Melanoma and occupation: Results of a case-control study in The Netherlands. *Br J Ind Med* 50:642–646.
- Nielsen H, Henriksen L, Olsen JH. 1996. Malignant melanoma among lithographers. *Scand J Work Environ Health* 22:108–111.
- National Parks Service. 2001. *Museum Handbook: Part I, Museum Collections. Ch. 11: Curatorial health and safety.* National Parks Service Publication. Washington, DC. <http://www.cr.nps.gov/museum/publications/MHI/CHAP11.pdf>. (accessed 4 Jun 2004).
- Perez-Gomez B, Pollan M, Gustavsson P, Plato N, Aragonés N, Lopez-Abente G. 2004. Cutaneous melanoma: Hints from occupational risks by anatomic site in Swedish men. *Occup Environ Med* 61:117–126.
- Philipp R, Hughes AO, Robertson MC, Mitchell TF. 1983. Malignant melanoma incidence and association with arsenic. *Bristol Med Chir J* 98:165–169.
- Pion IA, Rigel DS, Garfinkel L, Silverman MK, Kopf AW. 1995. Occupation and the risk of malignant melanoma. *Cancer* 75:637–644.
- Pollán M, Gustavsson P. 1999. *Cancer and occupation in Sweden 1971–1989. EpC Rapport 1.* Stockholm: Swedish National Board of Health and Welfare.
- Raaschou-Nielsen O, Hansen J, McLaughlin JK, Kolstad H, Christensen JM, Tarone RE, Olsen JH. 2003. Cancer risk among workers at Danish companies using trichloroethylene: A cohort study. *Am J Epidemiol* 158:1182–1192.

- Rivers JK. 2004. Is there more than one road to melanoma? *Lancet* 363:728–730.
- Vagero D, Ahlbom A, Olin R, Sahlsten S. 1985. Cancer morbidity among workers in the telecommunications industry. *Br J Ind Med* 42:191–195.
- Vagero D, Swerdlow AJ, Beral V. 1990. Occupation and malignant melanoma: A study based on cancer registration data in England and Wales and in Sweden. *Br J Ind Med* 47:317–324.
- Veierod MB, Thelle DS, Laake P. 1997. Diet and risk of cutaneous malignant melanoma: A prospective study of 50,757 Norwegian men and women. *Int J Cancer* 71:600–604.
- Westerdahl J, Olsson H, Ingvar C, Brandt L, Jonsson PE, Moller T. 1992. Southern travelling habits with special reference to tumour site in Swedish melanoma patients. *Anticancer Res* 12:1539–1542.
- Westerdahl J, Olsson H, Masback A, Ingvar C, Jonsson N. 1996. Risk of malignant melanoma in relation to drug intake, alcohol, smoking and hormonal factors. *Br J Cancer* 73:1126–1131.
- Wiklund K, Dich J. 1994. Cancer risks among female farmers in Sweden. *Cancer Causes Control* 5:449–457.
- Wiklund K, Dich J, Holm LE, Eklund G. 1988. Risk of tumours of the nervous system among mercury and other seed disinfectant applicators in Swedish agriculture. *Acta Oncol* 27:865.