

CARCINOMA ESCAMOSO CUTÁNEO.
ANÁLISIS DE LOS PACIENTES CON MÁS DE
UN TUMOR PRIMARIO. IMPLICACIONES
PARA SU SEGUIMIENTO Y SUPERVIVENCIA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

CURSO 2020-2021



Alumno: Guillermo Servando Carrillo
Tutor: Dr. Ricardo Fernández de Misa Cabrera
Facultad de Medicina – Universidad de La Laguna
Complejo Hospitalario Universitario Nuestra Señora de Candelaria
Servicio de Dermatología

Índice:

Resumen	2
Introducción.....	4
Justificación	8
Objetivos.....	9
Material y Métodos.....	10
Resultados.....	12
Discusión	29
Conclusiones.....	34
¿Qué he aprendido durante este TFG?	35
Bibliografía.....	36

Resumen:

INTRODUCCIÓN: El carcinoma escamoso cutáneo (CEC) es un tumor del que hay muy poca información recogida, pese a su incremento en la incidencia en los últimos años y la carga sanitaria que supone.

OBJETIVOS Y MÉTODO: El presente trabajo: 1) Identifica marcadores de riesgo en el desarrollo de múltiples CEC; 2) Analiza el intervalo hasta el segundo CEC y posibles factores asociados; 3) Estudia la relación entre el número de CEC desarrollados y la supervivencia global. Se diseña un estudio observacional transversal de los pacientes diagnosticados de CEC en el Área Sanitaria Sur de la provincia de Santa Cruz de Tenerife durante el año 2014.

RESULTADOS: De los 134 pacientes diagnosticados con CEC, la mayoría fueron varones (63%). La mediana de edad al diagnóstico del primer CEC fue de 79 años. El 42% desarrolló >1 CEC. Fueron seguidos durante 68 meses (mediana). La media de fármacos con los que los pacientes se encontraban en tratamiento fue 9. Una edad <78 años al diagnóstico del primer CEC ($p=0,004$) y un el tratamiento con ≥ 9 fármacos ($p=0,001$) se asociaron de forma independiente con el desarrollo de más de un CEC. Globalmente, el intervalo hasta el segundo CEC fue de 12 meses: en aquellos con AP otros tumores cutáneos malignos, 16 meses ($p=0,032$); en aquellos con inmunosupresión, 3 meses ($p=0,007$). La supervivencia global fue del 55%. El desarrollo de más de dos CEC se asocia con una mayor tasa de mortalidad ($p=0,035$) independientemente de la edad al diagnóstico del primer CEC, los AP de inmunosupresión y del número de fármacos pautados al paciente.

CONCLUSIONES: Los resultados obtenidos permitirán mejorar los protocolos de seguimiento de los pacientes con CEC en el Área Sanitaria Sur de Santa Cruz de Tenerife.

PALABRAS CLAVE: carcinoma escamoso cutáneo, múltiple, inmunosupresión, supervivencia global.

Abstract:

INTRODUCTION: Cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) is a tumor of which there is little information collected, despite its increased incidence in the latest years and the health burden that it entails.

OBJECTIVES AND METHOD: This paper attempts to: 1) Identify risk markers for the development of multiple cSCC; 2) Analyse the interval to the second cSCC and possible associated factors; 3) Study the relationship between the number of cSCC developed and overall survival. A cross-sectional observational study of patients diagnosed with cSCC in the southern sanitary area of the province of Santa Cruz de Tenerife during 2014 is designed.

RESULTS: Of the 134 patients diagnosed with cSCC, most were male (63%). The median age at diagnosis of the first cSCC was 79 years. 42% developed >1 cSCC. They were followed-up for 68 months (median). Patient underwent treatment with 9 drugs (average). An age of <78 years at the diagnosis of the first cSCC ($p=0.004$) and undergoing treatment with ≥ 9 drugs ($p=0.001$) were independently associated with the development of more than one cSCC. The interval until the second cSCC was 12 months: for those with personal history (PH) of other malignant skin tumors, 16 months (0,032); for those with immunosuppression, 3 months ($p=0,007$). Overall survival was 55%. The development of more than two cSCC is associated with a higher mortality rate ($p=0,035$) independently of the age at diagnosis of the first cSCC, immunosuppression PH and the number of prescribed drugs.

CONCLUSIONS: The results obtained will improve the follow-up protocols of patients with cSCC in the southern sanitary area of Santa Cruz de Tenerife.

KEYWORDS: cutaneous squamous cell carcinoma, multiple, immunosuppression, overall survival.

Introducción:

Los cánceres cutáneos se pueden dividir en melanoma maligno y en cáncer cutáneo no melanoma (CCNM). Estos últimos a su vez se dividen en carcinoma basocelular (CBC), subtipo más frecuente, CEC y otros CCNM menos frecuentes (sarcoma de Kaposi, carcinoma de células de Merkel y otros sarcomas) que representan <1% del total^(1-8, 12). El carcinoma escamoso cutáneo (CEC) es una proliferación maligna de las células del estrato espinoso del epitelio cutáneo. El CEC representa el 20% de todos los cánceres cutáneos, aunque algunos estudios apuntan a que actualmente la relación entre el CEC y el CBC es 1:1^(1, 3, 6, 12). Se prevé que su incidencia aumente en las próximas décadas en un 50%-200%, debido al envejecimiento de la población y a la exposición acumulada a la radiación ultravioleta. ^(4, 9, 12)

En función de la latitud su incidencia oscila de 5 a 499 casos por 100.000 habitantes⁽¹⁾. En Estados Unidos, se estima que el riesgo de desarrollar un CEC a lo largo de la vida en la población blanca no hispanica es del 14%-20%, siendo superior en las regiones del centro y sur del país⁽⁴⁾. Cada año se registran 1 millón de casos nuevos, y 9.000 muertes causadas por CEC^(4, 9), con un aumento en la incidencia del del 2%-4% al año⁽¹²⁾. Sin embargo, hoy en día el CEC no está incluido en los registros de tumores en EE. UU., dificultando la obtención de datos precisos sobre su incidencia y mortalidad^(1, 2, 5, 6).

En Australia, la incidencia ha llegado a ser de 499 por cada 100.000 varones y de 291 por cada 100.000 mujeres, con una mortalidad de 2 por cada 100.000 individuos⁽¹⁾.

En Europa, se estima que la incidencia es de 9 a 96 por 100.000 varones y de 5 a 68 por 100.000 mujeres⁽¹⁾ (Reino Unido 31,7 por cada 100.000 personas año; Suiza 28,9 por cada 100.000 personas año; Croacia 8,9 por cada 100.000 personas año; Alemania 18,2 varones por cada 100.000 personas año y 8,5 mujeres por cada 100.000 personas año). Estudios basados en la población de Irlanda, Suecia y Dinamarca demostraron que las tasas de incidencia estandarizadas por edad están aumentando rápidamente (2.000 nuevos casos de CEC anuales en poblaciones de 4,5 a 9 millones de habitantes)⁽⁹⁾. Un estudio en Dinamarca estimó que el 3%-4% de los pacientes con CEC fallecieron a causa de la enfermedad⁽¹⁾.

En España la incidencia del CEC es de 38,16 por cada 100.000 personas año⁽¹⁰⁾, con una tasa de mortalidad de 1,10 (CI 95% 1,00-1,20)/100.000 personas/año⁽¹²⁾.

Debido al incremento en su incidencia, así como por sus potenciales consecuencias graves para la salud, el CEC, junto con los otros cánceres cutáneos, están suponiendo un problema de salud pública^(1, 9, 12).

El CEC es una neoplasia maligna que, a diferencia del CBC, puede provocar metástasis a distancia (fundamentalmente en los ganglios linfáticos regionales).

Son varios los factores de riesgo que se han relacionado con el desarrollo de CEC: una edad superior a los 60 años^(1, 4, 8, 9, 12), el sexo masculino^(1, 3, 4, 8, 12), la exposición a la radiación solar u otros tipos de radiaciones ultravioletas^(1, 4, 8, 9, 12), los fototipos bajos (tipo I-III en la escala de Fitzpatrick)^(1, 4, 8, 9, 12), la inmunodepresión*^(1, 4, 8, 9, 12), el VPH (especialmente el tipo 16 y 18)^(1, 4, 8, 9, 12), las heridas crónicas cutáneas (úlceras, quemaduras, dermatitis por radiación, lupus discoide...)^(1, 5, 9, 12), ciertos síndromes genéticos (xerodermia pigmentosa, albinismo, epidermolísis ampollosa...)^(1, 4, 8, 9, 12) y la exposición ambiental a elementos como el arsénico, los hidrocarburos aromáticos policíclicos y la radiación ionizante^(1, 4, 9, 12). El desarrollo de CEC también se ha visto relacionado con mutaciones en los genes p53, CDKN2A, Ras y NOTCH1^(1, 3, 5, 8, 9).

La inmunodepresión es un factor determinante para el desarrollo de CEC.

Los pacientes con tratamiento inmunosupresor debido a trasplante de órganos sólidos tienen entre 65 y 250 más probabilidades de desarrollar un CEC que la población general, siendo el riesgo proporcional al número de inmunosupresores, la intensidad de la inmunosupresión, el tipo de inmunosupresor y la exposición al sol previa a la inmunosupresión^(1, 4, 5, 7). Este riesgo es especialmente elevado en el caso de los trasplantes pulmonares y cardíacos (tanto por el intenso régimen inmunosupresor como por la edad avanzada de los paciente)^(1, 2, 3, 7).

Y aquellos pacientes con enfermedades que inducen inmunodepresión también se encuentran en mayor riesgo de sufrir CEC. Por ejemplo, los enfermos de leucemia linfática crónica (asociada a inmunodepresión celular y humoral) presentan de 8 a 10 veces más probabilidades de desarrollar un CEC que la población general^(1, 2, 4).

Por otra parte, cada vez son más los estudios que señalan la relación causal entre el consumo de tiazidas y la aparición de CEC, así como de otros CCNM^(7, 10, 11). Las tiazidas son fármacos diuréticos muy utilizados en el control y tratamiento de la hipertensión arterial. Un estudio en Dinamarca observó como aquellos pacientes con una dosis acumulada de hidroclorotiazida (tiazida más utilizada) igual o superior a 50.000 mg tenía un riesgo de

desarrollar un CEC 3,9 superior a la población no expuesta o expuesta a dosis inferiores. En casos en los que el consumo acumulado fue superior a 200.000 mg, el riesgo aumentó a 7,38⁽¹⁰⁾. Se ha propuesto que el mecanismo biológico plausible que podría explicar este aumento de riesgo sería la actividad fotosensibilizante de las tiazidas, que aumentaría la posibilidad de daño actínico, así como la producción de radicales libres y especies reactivas de oxígeno. En un estudio realizado en Islandia, se observó un riesgo relativo de 1,69 (IC95%: 1.04-2.74) de desarrollar un CEC si el paciente tenía una dosis acumulada de tiazidas superior a 37.500 mg en comparación con la población no expuesta al fármaco⁽¹¹⁾. Otra posible interpretación de este incremento en la incidencia de CEC con el consumo de tiazidas, es el hecho de que estos pacientes de base tendrían un seguimiento más estrecho, facilitando el diagnóstico de CCNM.

En un estudio en el que se siguió durante más de 10 años a 900 pacientes diagnosticados de CEC, se observó una tasa de recurrencia del 4,6%, con afectación ganglionar del 3,7% y como causa específica de muerte en el 2,1%⁽⁹⁾.

Los factores que más se han relacionado con recurrencias de CEC son un diámetro tumoral > 2 cm^(1, 2, 4, 12), una infiltración > 2 mm^(1, 2, 4, 12), la invasión perineural^(1-4, 12), una pobre diferenciación histológica^(1-4, 12), los AP de otros CEC y su tratamiento^(1, 4) y la inmunodepresión^(1-4, 12).

Una vez un CEC ha recidivado, tiene un peor pronóstico, con riesgo de diseminación a ganglios linfáticos regionales y metástasis a distancia en el 45% para CEC de oído y 32% para CEC de labio^(1, 4). Los CEC recidivantes tienen dos o tres veces más probabilidades de una segunda recidiva cuando son nuevamente sometidos a cirugía convencional o cirugía micrográfica de Mohs en comparación con los tumores que son intervenidos por primera vez⁽⁴⁾.

De la literatura se desprende que el número de CEC desarrollado por un paciente se relaciona tanto con el pronóstico específico como con el riesgo de desarrollar otros tumores cutáneos. En un estudio se observó que tener > 1 CEC incrementa el riesgo de recurrencia y de metástasis ganglionares de 2 a 4 veces y de 3 a 4 veces, respectivamente⁽⁵⁾.

Los CEC en pacientes inmunodeprimidos pueden mostrar un crecimiento más rápido; recidivar localmente en 13% de los pacientes; y tener un riesgo de metástasis de 5%-8%, generalmente en el segundo año después de la escisión^(1, 4).

Una vez es diagnosticado el primer CEC, el riesgo de recurrencia de otros tumores cutáneos también es elevado. La incidencia a los 5 años de un segundo CCNM es del 40,7%; a los 10 años, del 59,6%⁽⁴⁾. El riesgo de recurrencia si el paciente es diagnosticado de más de un CEC es del 82% al 91,2%⁽⁴⁾.

Aunque no existe consenso en cómo debe ser el seguimiento en estos pacientes, como las mayorías de las recurrencias ocurren en los 2 primeros años desde el momento del diagnóstico, se recomienda evaluaciones periódicas cada 3-12 meses durante este intervalo de tiempo, luego cada 6-12 meses durante los siguientes 3 años, y finalmente evaluaciones anuales (según las guías de la NCCN, National Comprehensive Cancer Network)^(4, 6, 9).

Acorde a la EDF (European Dermatology Forum) – EADO (European Association of Dermato-Oncology) – EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), en aquellos paciente con factores de alto riesgo de recidiva, como pacientes inmunodeprimidos y con antecedentes de múltiples CEC, se recomienda hacer un seguimiento cada 6 meses⁽⁹⁾.

En Canarias⁽¹²⁾, al igual que en otras latitudes^(1, 4, 9, 10), son frecuentes los pacientes que desarrollan más de un CEC. No obstante, desconocemos el comportamiento específico de estos enfermos en nuestro medio. Vista la falta de consenso existente, la identificación de aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar más de un CEC, el análisis de la cronología hasta el desarrollo de esos múltiples CEC y la repercusión potencial de esa multiplicidad en el pronóstico de los pacientes podría tener una traslación inmediata para la optimización de la asistencia de los pacientes con CEC en nuestro Área Sanitaria.

Justificación:

A diferencia de lo que ocurre con otros tumores cutáneos, la información de la que hoy disponemos sobre el CEC es limitada. Es una de las neoplasias cutáneas más diagnosticadas a nivel mundial y su incidencia se encuentra en aumento, generando una gran carga asistencial a los sistemas sanitarios. Pero el CEC tiene además la capacidad de metastatizar, especialmente a nivel ganglionar, condicionando la supervivencia de los pacientes. Un porcentaje importante de estos pacientes desarrolla más de un tumor a lo largo de su seguimiento con lo que la identificación precoz de aquellos pacientes que se encuentran en mayor riesgo de hacerlo puede contribuir a optimizar su seguimiento. Mediante este estudio, se pretende conocer las características de los pacientes con CEC múltiples en el Área Sanitaria Sur de la provincia de Santa Cruz de Tenerife.

Objetivos:

- 1.- Identificar marcadores que permitan prever qué pacientes se encuentran en mayor riesgo de desarrollar más de un CEC.
- 2.- Analizar el intervalo hasta el desarrollo del segundo CEC y los factores que influyen en dicho intervalo
- 3.- Comprobar si existe relación entre el número de CEC desarrollados y la supervivencia global del paciente.

Material y Métodos:

Diseño del estudio

Estudio observacional transversal de los pacientes diagnosticados de CEC en el Área Sanitaria Sur de la provincia de Santa Cruz de Tenerife durante el año 2014.

Sujetos del estudio

Se revisaron las historias clínicas de Atención Especializada y Atención Primaria correspondientes a los pacientes diagnosticados de CEC mediante estudio anatomopatológico entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2014. Se identificarán por medio del programa PAT-Win ® introduciendo los términos: “carcinoma”, “piel”, “biopsia”.

Variables del estudio

- Variables epidemiológicas y clínicas: sexo, fecha de nacimiento, edades al diagnóstico del primer y segundo CEC, número de CEC desarrollados a lo largo del seguimiento, antecedentes personales (AP) de otros tumores cutáneos malignos, AP de otros tumores no cutáneos malignos, AP de diabetes mellitus en tratamiento farmacológico, AP de hipertensión arterial en tratamiento farmacológico, AP de dislipemia en tratamiento farmacológico, número de fármacos prescritos al paciente, fecha del último contacto con el paciente, estado en el último contacto (vivo, fallecido por CEC, fallecido por cualquier causa)

Recogida de datos

Los datos correspondientes a las variables analizadas fueron recopilados por el investigador principal (GSC) en las consultas externas del Servicio de Dermatología del CHUNSC a partir del programa informático DRAGO (Siemens™). El resultado de la búsqueda se almacenó en una base de datos SPSS IBM versión 19.0 (IBM Co™) adecuadamente disociada.

Análisis estadístico de los datos

Las características de la muestra recopilada se describirán resumiendo las variables nominales con la frecuencia de sus categorías componentes y las de escala numérica con media, mediana y rango intercuartílico dependiendo de su distribución. Para el análisis de su distribución se explorarán sus histogramas y se aplicará la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Las variables continuas que no sigan una distribución normal se

compararán mediante el estadístico U de Mann-Whitney; aquellas que sí lo hagan se compararán con un test T-Student. Las variables nominales, se estudiarán mediante los estadísticos Chi2 o test de Fisher. Las supervivencias se estimarán mediante curvas de supervivencia de Kaplan – Mayer y tablas de mortalidad. Para el análisis multivariante se aplicará la regresión logística y el modelo de Cox para riesgos proporcionales. Se calcularán los intervalos de confianza IC95%. Todas las pruebas estadísticas empleadas en el tratamiento de los datos han sido bivariadas a un nivel de significación $p \leq 0,05$ y los cálculos correspondientes se han realizado con ayuda del paquete de procesamiento estadístico SPSS 19.0 (IBM Co™).

Limitaciones

El carácter retrospectivo de este proyecto nos impide contar con variables que influyen en la susceptibilidad al desarrollo de CEC (fototipo, color de ojos, color del pelo, exposición laboral a la radiación UV, ...) dado que de forma habitual no se recogen en las historias clínicas. De forma adicional, no podemos descartar con seguridad absoluta el que algún paciente desarrollara alguna lesión no consultada en el Servicio Canario de Salud.

El limitado tamaño muestral implica que la prevalencia de factores importantes en el desarrollo y agresividad del CEC, como por ejemplo los antecedentes personales de trasplante, no puedan ser ponderados de forma óptima.

Consideraciones éticas

Este proyecto de investigación cuenta con la aprobación del Comité de Ética de Investigación con Medicamentos del CHUC (Santa Cruz de Tenerife).

Resultados:

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DE LA SERIE COMPLETA:

Distribución por sexos:

De los 134 pacientes con CEC, 84 fueron varones (63%) y 50, mujeres (37%) (Figura 1).

Distribución por sexos

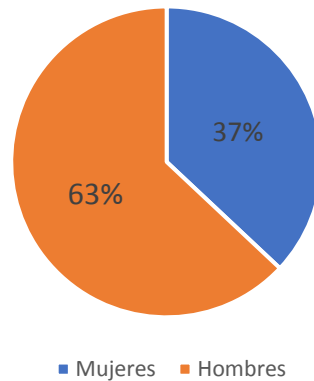


Figura 1.- Distribución por sexos de los CEC.

Edad al momento del diagnóstico del primer CEC:

La Figura 2 muestra la distribución de la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico del primer CEC (Test de Kolmogórov-Smirnov; $p = 0.013$). La mediana fue de 79 años, con IQR de 66 - 88 años.

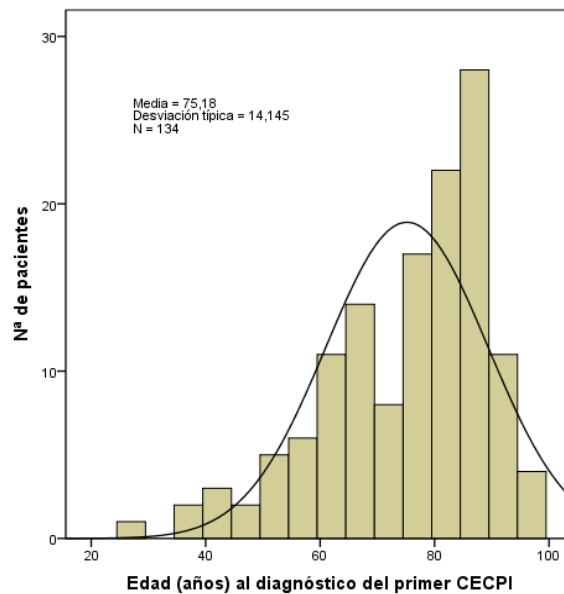


Figura 2.- Edad al momento del diagnóstico del primer CEC.

Número de CEC desarrollados por paciente:

La Tabla 1 muestra el número de CEC desarrollado por pacientes. En la mayor parte de ellos se diagnosticó sólo uno.

Número de CEC	Frecuencia
1	78
2	24
3	11
4	7
5 ó más	14
Total	134

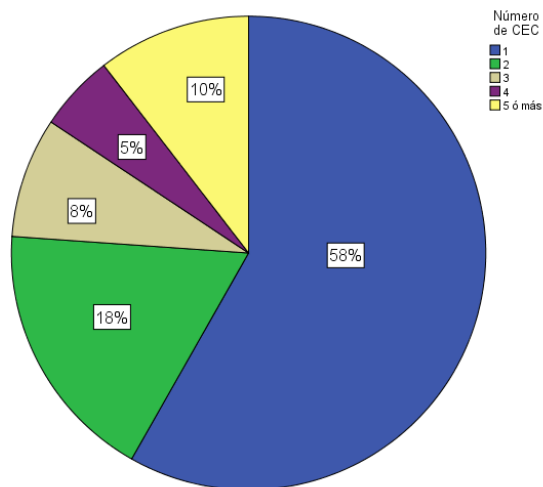


Tabla 1.- Número de CEC desarrollados por paciente.

Figura 3.- Número de CEC desarrollados por paciente.

Seguimiento:

El tiempo de seguimiento en meses no siguió una distribución normal, (test de Kolmogórov-Smirnov; $p = 0.001$), teniendo una mediana de 68 meses (IQR: 38 – 77 meses) (Figura 4).

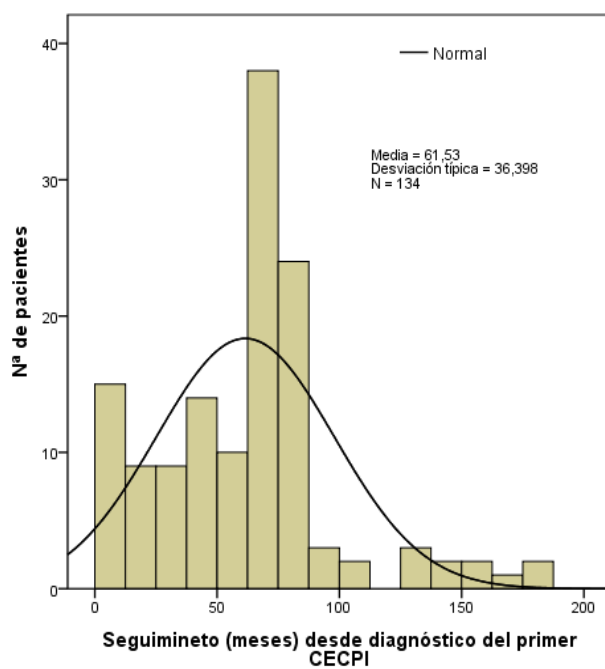


Figura 4.- Tiempo de seguimiento en meses.

Antecedentes personales:

La Figura 5 muestra la distribución de los AP. Destaca como más de la mitad de los pacientes presentaban otros tumores cutáneos e HTA y dislipemia en tratamiento.

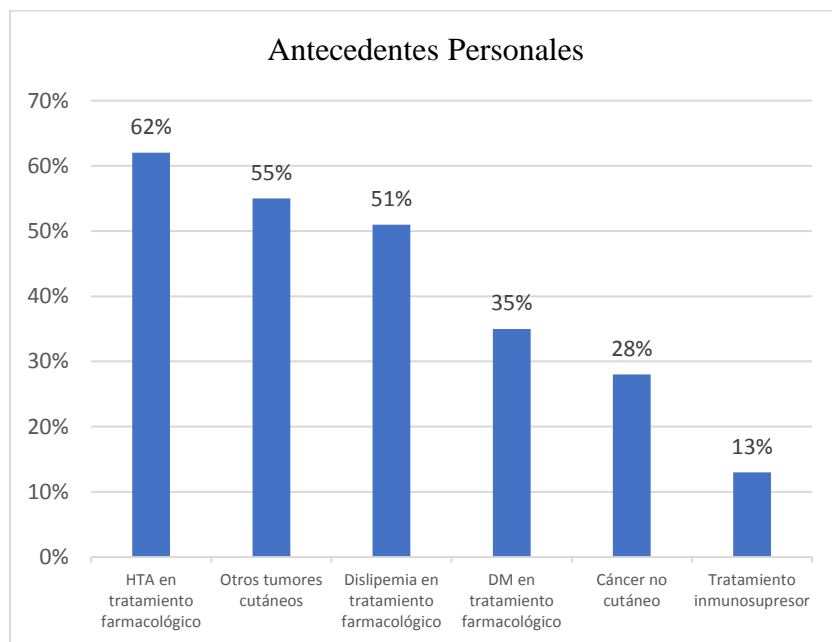


Figura 5.- Antecedentes personales.

Dieciocho (13%) pacientes se encontraban inmunodeprimidos por diferentes comorbilidades (Tabla 2).

Enfermedad	Nº pacientes
Trasplante órgano sólido	5
Enfermedad autoinmune	5
Mieloma	3
Leucemia linfática crónica	2
Otros	3

Tabla 2.- Paciente inmunodeprimidos.

Número de fármacos prescritos por paciente:

El número de fármacos prescritos a los pacientes siguió una distribución normal, con una media de 9 fármacos (Test de Kolmogórov-Smirnov; $p = 0.912$) (Figura 6).

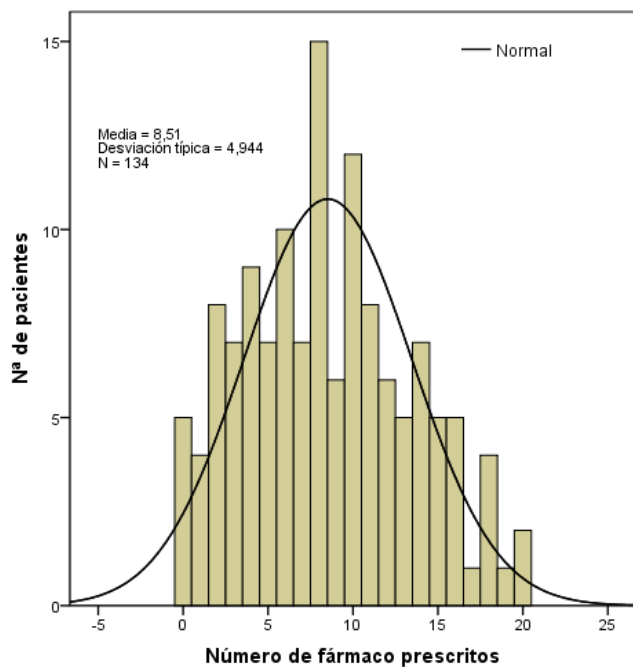


Figura 6.- Número de fármacos prescistos por paciente.

OBJETIVO 1.- Identificación de marcadores que permitan prever qué pacientes se encuentran en mayor riesgo de desarrollar más de un CEC.

Setenta y ocho (58%) pacientes únicamente desarrollaron un CEC durante el periodo de seguimiento. A cincuenta y seis (42%) se les diagnosticó más de uno (Tabla 3). El seguimiento entre los pacientes con un único CEC (mediana= 67 meses; IQR= 37 – 73 meses) y los pacientes con más de un CEC (mediana= 70 meses; IQR= 39 – 86 meses) no difirió de forma significativa (test de Mann-Whitney; $p > 0,05$).

El análisis univariante entre los pacientes con un CEC y aquellos con más de un CEC, únicamente mostró diferencias significativas en la edad de diagnóstico del primer CEC y en el número de fármacos prescrito a los pacientes por sus diferentes comorbilidades.

La mediana de edad al diagnóstico del primer tumor en pacientes con un único CEC fue de 82 años (IQR= 69-87 años). En los pacientes con múltiples CEC, fue a los 76 años (IQR= 64 – 84 años) (test de Mann-Whitney; $p = 0,036$). En la curva ROC el punto de corte más ajustado para establecer dos grupos de riesgo fueron los 78 años (sensibilidad= 0,615; 1-especificidad= 0,411) (Figura 7).

Resumen del proceso de casos

Número de CEC codificados	N válido (según lista)
Positivo ^a	78
Negativo	56

Los valores mayores en la variable de resultado de contraste indican una mayor evidencia de un estado real positivo. a. El estado real positivo es 1 CEC.

Tabla 3.- Número de paciente con > 1 CEC.

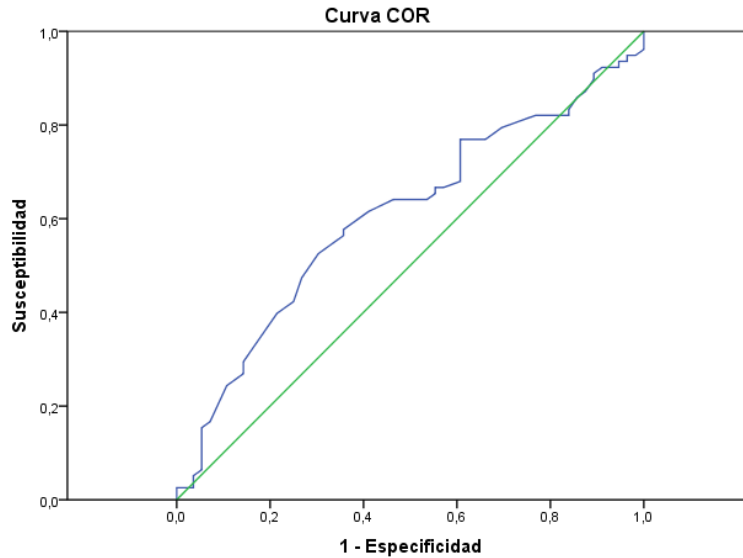


Figura 7.- Curva ROC para la edad al diagnóstico del primer CEC.

Área bajo la curva	Error típico	Significación asintótica	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0,606	0,049	0,036	0,510	0,703

Tabla 4.- Área bajo la curva.

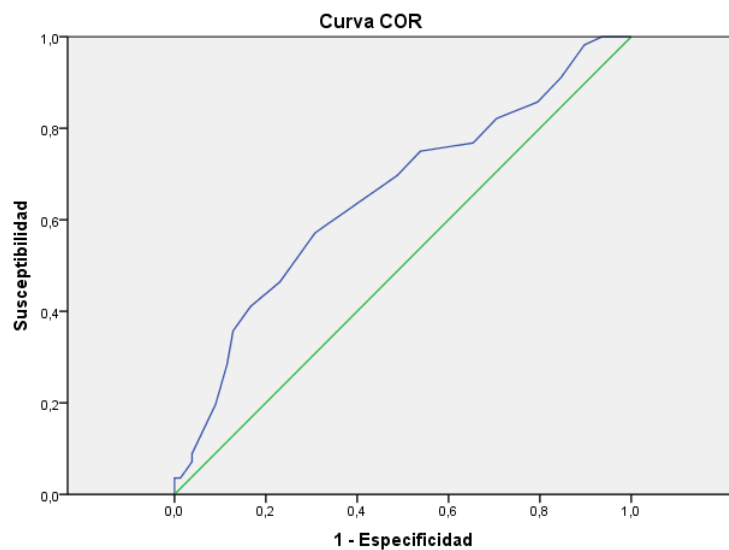
La media del número de fármacos prescritos al paciente difiere de forma significativa entre los pacientes con menos de un CEC (7 fármacos) y aquellos con más de un CEC (10 fármacos) (test T- Student; $p = 0,002$). En la curva ROC el punto de corte más ajustado para establecer dos grupos de riesgo fue el superior a los 8 fármacos (sensibilidad: 0,607; 1-especificidad: 0,359) (Figura 8).

Número de CEC codificados	N válido (según lista)
Positivo ^a	56
Negativo	78

Los valores mayores en la variable de resultado de contraste indican una mayor evidencia de un estado real positivo.

a. El estado real positivo es > 1 CEC.

Tabla 5.- Número de pacientes con ≥ 9 fármacos prescritos.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 8.- Curva ROC para el número de fármacos prescritos.

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0,653	0,049	0,003	0,558	0,748

Tabla 6.- Área bajo la curva.

Tanto en los pacientes con un CEC como en aquellos con más de un CEC predominó el sexo masculino (Figura 9). No obstante, la diferencia no alcanzó la significación estadística (Tabla 7).

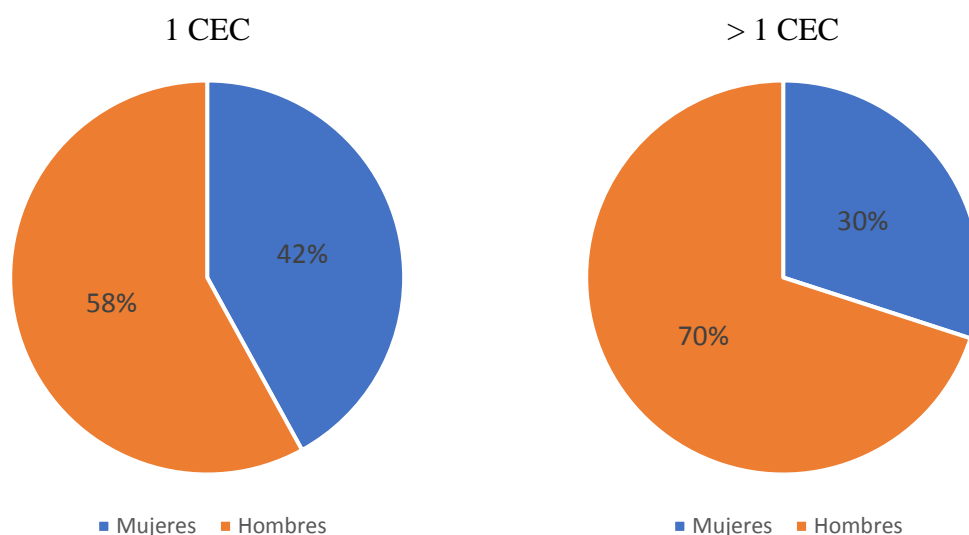


Figura 9.- Comparación por sexos según el número de CEC desarrollados.

Entre los pacientes con un único CEC, más de la mitad desarrollaron otros tumores cutáneos malignos. Entre aquellos diagnosticados de más de un CEC, dos tercios desarrollaron otros tumores cutáneos malignos ($p = 0,022$) (Figura 10) (Tabla 7).

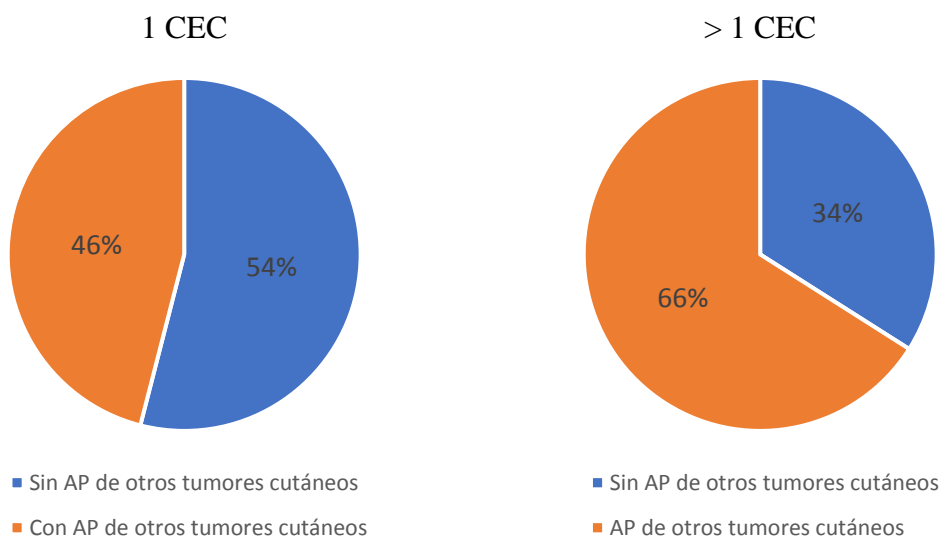


Figura 10.- Comparación por AP de otros tumores cutáneos malignos en función del número de CEC desarrollados.

Las variables categóricas analizadas entre los pacientes con un CEC y aquellos con más de un CEC se muestran en la Tabla 7.

		1 CEC n (% con 1 CEC)	> 1 CEC n (% con > 1 CEC)	P (Chi²)
Sexo	Mujer	33 (42)	17 (30)	0,158
	Varón	45 (58)	39 (70)	
Edad (años) al diagnóstico del 1º CEC	< 78	30 (39)	33 (59)	0,019
	≥78	48 (61)	23 (41)	
Otros tumores cutáneos malignos	No	42 (54)	19 (34)	0,022
	Sí	36 (46)	37 (66)	
Cáncer no cutáneo	No	55 (71)	42 (75)	0,567
	Sí	23 (29)	14 (25)	
Tratamiento inmunosupresor	No	71 (91)	45 (80)	0,074
	Sí	7 (9)	11 (20)	
DM en tratamiento farmacológico	No	54 (69)	34 (61)	0,306
	Sí	24 (31)	22 (39)	
HTA en tratamiento farmacológico	No	33 (42)	18 (32)	0,232
	Sí	45 (58)	38 (68)	
Dislipemia en tratamiento farmacológico	No	43 (55)	23 (41)	0,108
	Sí	35 (45)	33 (59)	
Nº de fármacos prescritos	≥9	28 (36)	34 (61)	0,004
	<9	50 (64)	22 (39)	

Tabla 7.- Variables categóricas analizadas entre los pacientes con un CEC y aquellos con más de un CEC.

En el análisis multivariante se incluyeron las variables cuya prueba de Chi² alcanzó una p < 0,1. Las Tablas 8 a 10 muestran los resultados de la regresión logística.

Valor original	Valor interno
No	0
Sí	1

Tabla 8.- Codificación de la variable dependiente (Desarrollar más de un CEC).

		Frecuencia	Codificación de parámetros
			(1)
Número de fármacos codificado	9 o más fármacos	62	1,000
	Menos de 9 fármacos	72	,000
Edad cod. (años) en el primer CEC	< 78 años	63	1,000
	78 ó más años	71	,000
AP de tto. inmunosupresor	No	116	,000
	Sí	18	1,000
AP de otros tumores cutáneos malignos	No	61	1,000
	Sí	73	,000

Tabla 9.- Codificación de variables categóricas.

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1ª	AP de otros tumores cutáneos malignos	-,760	,391	3,774	1	,052	,468	,217	1,007
	< 78 años al 1ª CEC	,940	,408	5,302	1	,021	2,560	1,150	5,697
	AP de tto. inmunosupresor	,431	,586	,541	1	,462	1,538	,488	4,848
	9 o más fármacos	1,234	,409	9,099	1	,003	3,435	1,541	7,658
	Constante	-1,106	,409	7,317	1	,007	,331		
Paso 3ª	< 78 años al 1ª CEC	1,120	,393	8,125	1	,004	3,065	1,419	6,619
	9 o más fármacos	1,271	,393	10,473	1	,001	3,566	1,651	7,702
	Constante	-1,490	,369	16,341	1	,000	,225		

Tabla 10.- Variables de la ecuación.

Entre los pacientes en los que concomitaron una edad al diagnóstico del primer CEC inferior a los 78 años y el encontrarse en tratamiento con nueve o más fármacos, el desarrollo de un segundo CEC fue significativamente más frecuente (71%) que entre los individuos sin alguno o ninguno de dichos factores (36%) (Test Chi2; p = 0,001) (Tabla 11). El OR de desarrollar un segundo CEC en los pacientes con ambos factores mencionados es 4,4 (IC95%:1,7-11,6).

		Número de CEC		Total
		> 1 CEC	1 CEC	
Riesgo de desarrollar un 2ª CEC	Riesgo alto\$	17 70,8%	7 29,2%	24 100,0%
	Riesgo bajo#	39 35,5%	71 64,5%	110 100,0%
Total		56 41,8%	78 58,2%	134 100,0%

\$ Concomitan una edad al diagnóstico del primer CEC inferior a los 78 años y el encontrarse en tratamiento con nueve o más fármacos.

Presentan uno o ninguno de ambos factores.

Tabla 11.- Riesgo de desarrollar un segundo CEC .

OBJETIVO 2.- Análisis del intervalo hasta el desarrollo del segundo CEC y de los factores que influyen en dicho intervalo.

En aquellos pacientes que presentaron más de un CEC, la curva de Kaplan-Meier evidencia una mediana estimada para el desarrollo del segundo de 12 meses (IC95% 2-22 meses). Las tablas de supervivencia (Tabla 12) muestran que en todos los casos el segundo CEC se diagnosticó durante los 6 años posteriores al diagnóstico del primer CEC.

Seguimiento (años tras el diagnóstico del primer CEC)	% de pacientes con diagnóstico del segundo CEC
1	48
2	59
3	68
4	75
5	80
6	100

Tabla 12.- Intervalo de tiempo hasta el segundo CEC.

No existe correlación entre la edad al diagnóstico del primer CEC y el intervalo hasta el segundo CEC (test de correlación de Pearson= -0,009; p=0,947). En la Tabla 13 se recoge el análisis univariante del intervalo de tiempo hasta el segundo CEC en función de los antecedentes personales.

Antecedente Personales	Meses hasta el 2° CEC (mediana)		P (Mann-Whitney)
	No	Sí	
Sexo varón	14	8	0,580
Edad al primer CEC \leq 78 años	8	14	0,90
Otros tumores cutáneos malignos	4	16	0,021
Cáncer no cutáneo	15	4	0,324
Tratamiento inmunosupresor	16	3	0,044
DM en tratamiento farmacológico	7	14	0,347
HTA en tratamiento farmacológico	13	11	0,527
Dislipemia en tratamiento farmacológico	14	8	0,967
\geq 9 fármacos en receta electrónica	35*	23*	0,201 [#]

*Media. [#]Test T de Student.

Tabla 13.- Intervalo de tiempo hasta el segundo CEC en función de las variables estudiadas.

Los antecedentes de otros tumores cutáneos ($p = 0.021$) y de tratamiento inmunosupresor ($p = 0.044$) fueron los únicos parámetros que se relacionaron con diferencias estadísticamente significativas en el intervalo de tiempo entre el primer y el segundo CEC. El intervalo (mediana) hasta el diagnóstico del segundo CEC fue de 16 meses (IC95% 2-30 meses) en los 45 pacientes inmunocompetentes. En los 11 sometidos a tratamiento inmunosupresor, este intervalo de tiempo fue de 3 meses (IC95% 1-5 meses) (test log-rank; $p = 0.007$) (Figura 11).

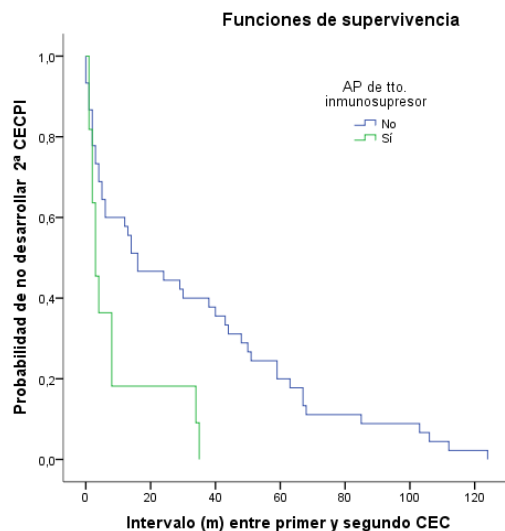


Figura 11.- Intervalo de tiempo hasta el segundo CEC en función de los AP de inmunosupresión.

En la Tabla 14 puede apreciarse como a los tres años de seguimiento, todos los pacientes inmunosuprimidos habían desarrollado el segundo CEC, mientras sólo lo había hecho el 60% de aquellos inmunocompetentes (test de Wilcoxon; $p=0,044$).

	Seguimiento (años)	% de pacientes que desarrollan un 2º CEC
Inmunocompetentes	1	40
	2	53
	3	60
	4	69
	5	80
	6	100
Inmunosuprimidos	1	82
	2	82
	3	100

Tabla 14.- Intervalo de tiempo hasta el segundo CEC en función de los AP de inmunosupresión.

El intervalo (mediana) hasta el diagnóstico del segundo CEC fue de 4 meses (IC95% 2-6 meses) en los 19 pacientes sin AP de otros tumores cutáneos malignos. En los 37 con el citado antecedente, este intervalo de tiempo fue de 16 meses (IC95% 0-36 meses) (test log-rank; $p = 0.032$) (Figura 12).

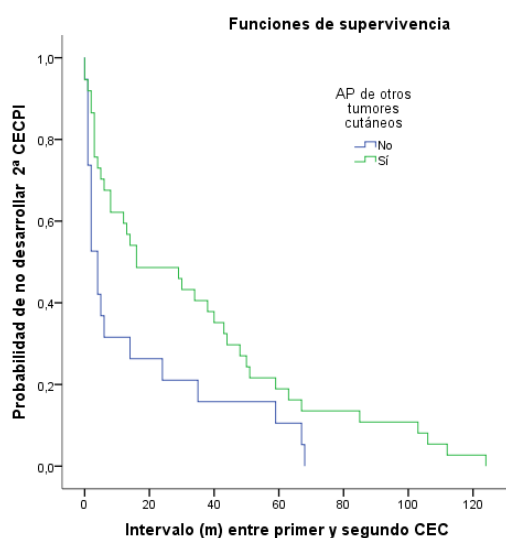


Figura 12.- Intervalo de tiempo hasta el segundo CEC en función de los AP de otros tumores cutáneos.

En la Tabla 15 puede observarse como al año de seguimiento, el 68% de los pacientes sin AP de otros tumores cutáneos malignos había desarrollado el segundo CEC, mientras sólo lo había hecho el 38% de aquellos con dichos AP (test de Wilcoxon; $p=0,021$).

	Seguimiento (años)	% de pacientes que desarrollan un 2º CEC
Sin AP de otros tumores cutáneos malignos	1	68
	2	74
	3	84
	4	84
	5	89
	6	100
Con AP de otros tumores cutáneos malignos	1	38
	2	51
	3	59
	4	70
	5	81
	6	100

Tabla 15.- Intervalo de tiempo hasta el segundo CEC en función de los AP de otros tumores cutáneos.

El análisis multivariante mediante regresión de Cox (Tablas 16 y 17) confirmó el papel pronóstico independiente para el desarrollo precoz de un segundo CEC tanto de los AP de otros tumores cutáneos malignos ($p=0,049$) como de la existencia de tratamiento inmunosupresor ($p=0,014$).

		Frecuencia	(1) ^b
CANCERCUT ^a	0=No	19	0
	1=Sí	37	1
CANCERNOCUT ^a	0=No	42	0
	1=Sí	14	1
INMUNO ^a	0=No	45	0
	1=Sí	11	1
DM ^a	0=No	34	0
	1=Sí	22	1
HTA ^a	0=No	18	0
	1=Sí	38	1
DISLIPEMIA ^a	0=No	23	0
	1=Sí	33	1
Num_CEC_Cod_1 ^a	1=1-2 CEC	24	0
	2=> 2 CEC	32	1
Edad_primer_CEC_cod ^a	0=< 78 años	33	1
	1=78 ó más años	23	0

Tabla 16.- Codificación de variables categóricas.

		B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1	AP de cancer cutáneo	-,797	,410	3,772	1	,052	,451	,202	1,007
	AP de cancer no cutáneo	,464	,386	1,447	1	,229	1,591	,747	3,388
	AP de tto. inmunosupresor	,842	,397	4,503	1	,034	2,320	1,066	5,047
	AP de DM en tro.	,093	,322	,083	1	,774	1,097	,583	2,063
	AP de HTA en tto.	-,102	,339	,091	1	,763	,903	,465	1,753
	AP de dislipemia en tto.	-,177	,336	,278	1	,598	,838	,434	1,617
	Num_CEC_Cod_1	,435	,318	1,865	1	,172	1,544	,828	2,881
	≤ 78 años en el 1 ^a CEC	-,085	,369	,053	1	,818	,918	,445	1,893
Paso 7	AP de cancer cutáneo	-,574	,292	3,864	1	,049	,563	,318	,998
	AP de tto. inmunosupresor	,887	,363	5,977	1	,014	2,427	1,192	4,941

Tabla 17.- Variables en la ecuación.

Objetivo 3.- Comprobar si existe relación entre el número de CEC desarrollados y la supervivencia global del paciente.

Al finalizar el periodo de recogida de datos, de los 134 pacientes, 73 (55%) continuaban vivos; 61 (45%) habían fallecido. El análisis univariante (Tabla 18) evidencia la relación hallada entre las variables estudiadas y el fallecimiento de los pacientes por cualquier causa (supervivencia global).

		Vivos (73 casos) n (% de vivos)	Fallecidos (61 casos) n (% de fallecidos)	p (Chi2)
Sexo	Mujer	29 (40)	21 (34)	0,921
	Varón	44 (60)	40 (66)	
Edad (años) al diagnóstico del 1º CEC	< 78	43 (59)	20 (33)	0,003
	≥78	30 (41)	4 (67)	
Número de CEC (> 1)	1	48 (66)	30 (49)	0,053
	>1	25 (34)	31 (51)	
Número de CEC (> 2)	1-2	61 (84)	41 (67)	0,027
	>2	12 (16)	20 (33)	
Otros tumores cutáneos malignos	No	33 (45)	28 (46)	0,936
	Sí	40 (55)	33 (54)	
Cáncer no cutáneo	No	58 (79)	39 (64)	0,045
	Sí	15 (21)	22 (36)	
Tratamiento inmunosupresor	No	71 (97)	45 (74)	< 0,001
	Sí	2 (3)	16 (26)	
DM en tratamiento farmacológico	No	48 (66)	40 (66)	0,983
	Sí	25 (34)	21 (34)	
HTA en tratamiento farmacológico	No	32 (44)	19 (31)	0,132
	Sí	41 (56)	42 (69)	
Dislipemia en tratamiento farmacológico	No	37 (51)	29 (47)	0,717
	Sí	36 (49)	32 (53)	
Nº de fármacos prescritos	≥9	21 (29)	41 (67)	< 0,001
	<9	52 (71)	20 (33)	

Tabla 18.- Tasa de supervivencia global en función de las variables estudiadas.

La regresión logística binaria desarrollada con las variables que alcanzaron significación estadística en el análisis univariante demostró que el diagnóstico de más de dos CEC en un

paciente se relaciona de forma independiente con el fallecimiento global (p=0,035) (Tabla 19, 20 y 21).

Valor original	Valor interno
No	0
Sí	1

Tabla 19.- Codificación de la variable dependiente (Fallecido al final del periodo de seguimiento).

		Frecuencia	Codificación de parámetros (1)
Número de fármacos	9 o más fármacos	62	1,000
	Menos de 9 fármacos	72	,000
AP de tto. inmunosupresor	No	116	,000
	Sí	18	1,000
Número de CEC	1-2 CEC	102	,000
	> 2 CEC	32	1,000
Años en el primer CEC	< 78 años	63	,000
	78 ó más años	71	1,000
AP de cáncer no cutáneo	No	97	,000
	Sí	37	1,000

Tabla 20.- Codificación de la variable dependiente (Fallecido al final del periodo de seguimiento).

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1 ^a	AP de cancer no cutáneo	,855	,484	3,118	1	,077	2,352	,910	6,076
	AP de tto. inmunosupresor	2,653	,873	9,228	1	,002	14,194	2,563	78,602
	Más de 2 CEC	1,278	,580	4,853	1	,028	3,589	1,151	11,186
	≥78 años en el primer CEC	1,914	,519	13,609	1	,000	6,778	2,452	18,735
	9 ó más fármacos	1,237	,428	8,348	1	,004	3,445	1,489	7,971
	Constante	-2,714	,554	24,002	1	,000	,066		
Paso 2 ^a	AP de tto. inmunosupresor	2,730	,862	10,022	1	,002	15,329	2,828	83,078
	Más de 2 CEC	1,189	,565	4,437	1	,035	3,285	1,086	9,936
	≥78 años en el primer CEC	1,809	,504	12,898	1	,000	6,105	2,275	16,388
	9 ó más fármacos	1,224	,423	8,382	1	,004	3,399	1,485	7,783
	Constante	-2,387	,494	23,336	1	,000	,092		

Tabla 21.- Variables en la ecuación.

Discusión:

A lo largo del año 2014, 134 pacientes fueron diagnosticados de CEC por el Servicio de Anatomía Patológica del HUNSC, Centro de referencia del Área Sanitaria Sur de Santa Cruz de Tenerife. Teniendo en cuenta que este área sanitaria abarca las islas de El Hierro, La Gomera y la zona sur de Tenerife (aproximadamente medio millón de habitantes en total), la incidencia sería aproximadamente de 27/100.000 habitantes/año. Acudiendo a la literatura, esta cifra es discretamente inferior a la estimada para el resto de España, 38/100.000 habitantes/año⁽¹⁰⁾. En cualquier caso, es importante tener en cuenta que la población que integra nuestra área sanitaria, debido al turismo, es más heterogénea que la de otras regiones del País. Así mismo, muchos pacientes acuden a la medicina privada o tienen su asistencia médica contratada con compañías médicas por lo que cierto contingente de CEC, a los que no tenemos acceso, no se registran en el HUNSC.

En nuestro estudio, el 63% de los pacientes fueron varones, frente al 37% de mujeres. Estas cifras se ajustan a las encontradas en otros estudios, donde siempre hay mayor prevalencia en el sexo masculino, con una relación que llega a alcanzar 3:1 ^(1, 4, 8, 12).

La mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 79 años. La mayoría de los estudios coinciden en que el riesgo de desarrollar un CEC se incrementa a partir de los 60 años, posiblemente por la exposición acumulada a la radiación solar^(1, 4, 8, 9, 12). Sin embargo, la edad media de nuestros pacientes fue discretamente mayor que la de otras series, como en el trabajo de *Schmults et al.*, con una edad media de 71 años⁽¹⁵⁾. Esto podría ser debido a que la población canaria presenta un fototipo más pigmentado, actuando como un factor protector^(18, 19).

En cuanto al número de CEC desarrollados, de los 134 pacientes, el 58% desarrollaron 1 CEC, mientras que el 42% restante desarrolló ≥ 2 CEC. Series como la recogida por *Schmults et al.*, registraron como el 73% de los pacientes desarrolló 1 CEC, el 21% 2-4 CEC y 6% ≥ 5 CEC, en una cohorte de 985 pacientes⁽¹⁵⁾. Se observa como las cifras de pacientes que desarrollaron > 1 CEC fueron superiores en el presente estudio. Esto podría ser consecuencia del prolongado seguimiento al que fueron sometidos nuestros pacientes (mediana, 68 meses). En series como la de *Schmults et al.*⁽¹⁵⁾ éste fue sensiblemente inferior (50 meses). Según los

resultados aquí presentados y de forma global hasta un 25% de los segundos CEC se desarrollarían con posterioridad a los 50 meses de seguimiento⁽¹⁵⁾.

Dentro de las variables analizadas como posibles predictoras de un mayor riesgo de desarrollar un segundo CEC, las únicas que resultaron ser estadísticamente significativas en el análisis univariante fueron una edad < 78 años al diagnóstico del primer CEC y encontrarse en tratamiento con 9 ó más fármacos por diferentes comorbilidades. El análisis multivariante muestra ambas variables son independientes entre sí (Tabla 10). Los pacientes que son diagnosticados de su primer CEC antes de los 78 años, tienen mayor riesgo de desarrollar nuevos CEC (HR=3,1) (IC95%: 1,4-6,3) (p=0,004). Lo mismo ocurre a los pacientes que toman más de 9 ó más fármacos (HR=3,6) (IC95%: 1,7-7,7) (p=0,001).

La edad al diagnóstico del primer CEC fue de 82 años en aquellos que solo tuvieron 1 CEC, frente a los 76 años a los que fue diagnosticado el primer CEC en pacientes que desarrollaron más de uno. Hay que destacar que no hubo diferencias significativas en el tiempo de seguimiento entre ambos grupos de pacientes. Por lo tanto, el mayor número de CEC no se debe a un mayor periodo de seguimiento. En la literatura no hemos encontrado referencias a esta diferencia de edad. Este hallazgo sugiere que el desarrollo de un CEC a edades tempranas se asocia a una susceptibilidad incrementada al desarrollo de CEC y que posiblemente estos pacientes sean candidatos a un protocolo de seguimiento optimizado.

En cuanto a la diferencia en el número de fármacos prescritos, los pacientes con un único CEC se encontraban en tratamiento con una media de 7 fármacos, frente a los 10 fármacos de media pautados a los pacientes con más de un CEC. No hemos encontrado artículos que relacionaran el número de fármacos pautados por paciente con el desarrollo de CEC. Sin embargo, una hipótesis que podría explicar este dato es el hecho de que los pacientes que consumen más fármacos serían aquellos más frágiles, y por lo tanto más propensos al desarrollo de neoplasias^(20, 21).

Resulta de especial interés que aquellos pacientes que combinan ambos factores (edad < 78 años al diagnóstico del primer CEC y tratamiento con 9 o más fármacos) sufren un OR superior a 4 de desarrollar más de un CEC (IC95%: 1,7-11,6) (p=0,001) (Tabla 11).

En cuanto al resto de los antecedentes personales de los pacientes incluidos en el presente trabajo, el 55% había sido diagnosticado con anterioridad de otros tumores cutáneos malignos y el 28%, de tumores malignos no cutáneos. Además, el 62% recibía tratamiento para la HTA, el 51% para la dislipemia y el 35% para la DM. Por otra parte, el 13% se encontraba inmunodeprimido por alguna causa (Tabla 2). Al margen de los intereses y objetivos de nuestro estudio, impresiona la elevada cifra de pacientes que reciben tratamiento farmacológico para la HTA, la dislipemia y la DM. La media de fármacos prescritos por paciente en nuestra serie fue de 9 fármacos.

No hemos encontrado trabajos que relacionen los AP de DM y dislipemia ni su tratamiento farmacológico con el riesgo de desarrollar CEC. Esto coincide con los hallazgos de nuestro estudio, donde en ninguno de ambos casos hubo significación estadística. Sin embargo, sí hay artículos que relacionan el consumo de tiazidas (fármacos fundamentales en el tratamiento y control de la HTA) con el desarrollo de CEC, *Rodríguez-Jiménez et al.* y *Adalsteinsson et al.*^(10, 11). En estos estudios se observó como el consumo de tiazidas incrementaba el riesgo de desarrollar CEC, así como otros CCNM. Además, el riesgo se incrementaba con la dosis de tiazidas recibida. En nuestro trabajo no se ha visto reflejado dicha asociación, probablemente por el reducido tamaño muestral, que no la hace apropiada para abordar el estudio de este punto. No obstante, la alta prevalencia de HTA en nuestra serie merecería un análisis adecuado de la cuestión.

La inmunosupresión, es un factor de alto riesgo de desarrollo de un segundo CEC de la NCCN⁽⁸⁾.

El hecho de que la actual serie la inmunodepresión se mostrará como un factor predictivo al respecto se debe, con casi toda probabilidad, al escaso número de pacientes con estos AP.

Algo similar ocurre con los AP de otros tumores cutáneos malignos. Es otro factor de riesgo para el desarrollo de un segundo CEC⁽⁸⁾. En el análisis univariante hallamos que, tal y como indica la literatura, se relaciona con la existencia de un segundo CEC (Tabla 7). Sin embargo, en el análisis multivariante este parámetro no aparece como independiente, posiblemente también condicionado por el número de pacientes con este AP, siendo posible que una serie mayor pudiera constatar los hallazgos de la literatura.

Comentamos anteriormente que el 42% de los pacientes incluidos en esta serie desarrolló más de un CEC. De forma global, el intervalo para el desarrollo del segundo fue de 12 meses (mediana), desarrollándose todos ellos durante los 6 años siguientes al diagnóstico del primer CEC (Tabla 12). En una revisión llevada a cabo por *Brands et al.*, se observó como en la mayoría de las series los pacientes que desarrollaban un segundo CEC lo hacían a lo largo de los dos primeros años desde el diagnóstico del primer CEC^(4, 6, 9, 14). Estos datos concuerdan con lo encontrado en el presente trabajo, donde se observó como a las 2 años, el 59% de los pacientes ya había desarrollado el segundo CEC. Aunque actualmente no existe consenso absolutamente definido respecto al seguimiento de estos pacientes, estos datos obligan a replantearse dicho protocolo. Incluso en aquellos casos en los que el tumor ha sido correctamente extirpado, una prolongación del seguimiento hasta los dos años del diagnóstico nos permitiría identificar los segundos CEC en una proporción muy alta de los pacientes. Este hecho debería relacionarse con formas precoces de la enfermedad y, por lo tanto, de mejor pronóstico.

Centrándonos en los AP de inmunosupresión, nuestra serie reveló como aquellos pacientes con estos AP el intervalo hasta el diagnóstico de un segundo CEC se acortaba a 3 meses (IC95% 1-5 meses), frente a los 16 meses en los pacientes sin inmunosupresión (IC95% 2-30 meses) ($p = 0.007$). El 82% de los pacientes inmunodeprimidos desarrolló el segundo CEC durante el primer año de seguimiento y todos ellos los hicieron durante los tres primeros años. Estas cifras concuerdan con las obtenidas en varias publicaciones, donde se relaciona la inmunosupresión con el rápido crecimiento tumoral, las recidivas y las metástasis, especialmente durante los 2 primeros años^(1, 4, 9). *Harwood et al.* realizó un estudio en el que se valoró la relación entre los CCNM y los AP de inmunosupresión. Se observó que la edad en el diagnóstico del primer CEC era de 61,5 años en los pacientes inmunodeprimidos, frente a 73 años en los pacientes inmunocompetentes. También observó como el número promedio de CEC en pacientes inmunodeprimidos fue de 2,46 frente a 1,03 que desarrollaron los pacientes inmunocompetentes. Dicho estudio también valoró el tiempo en años que transcurrió desde el inicio de la inmunosupresión hasta el diagnóstico del primer CEC, siendo este de 10,3 años⁽³⁾. Aunque el presente trabajo no fue diseñado para el análisis en profundidad de variables relacionadas con la inmunosupresión, los datos actuales coinciden con los de la literatura y confirman que la inmunodepresión acelera el desarrollo de segundos CEC.

En el presente estudio, aquellos pacientes con AP de otros tumores cutáneos malignos mostraron una mediana hasta el segundo CEC de 16 meses (IC95% 0-36 meses), mientras que en los que no tenían estos AP, la mediana fue de 4 meses (IC95% 2-6 meses) ($p = 0.032$). Se podría plantear la hipótesis de que el tener otros tumores cutáneos lleva a estos pacientes cuidarse más del exceso de exposición solar, así como de otros factores de riesgo, quizás no evitando por completo el desarrollo del segundo CEC, pero retrasando su aparición.

La regresión de Cox correspondiente (Tabla 17) muestra como el AP de inmunosupresión y el de otros tumores cutáneos malignos se relacionan de forma independiente con el intervalo hasta el segundo CEC. El primero lo acelera y el segundo, lo frena.

Al finalizar el seguimiento de nuestros pacientes, la supervivencia global fue del 55%. En la literatura, hay poca información recogida sobre las tasas de supervivencia de los pacientes con CEC, así como las distintas variables que pueden influir. Muy posiblemente esto sea debido al infradiagnóstico del CEC, así como por su no inclusión en gran parte de los registros tumorales^(1, 2, 5, 6).

En el estudio de *Karia et al.* se registró como la supervivencia global a los 5 años de pacientes con CEC de alto riesgo fue del 66%⁽¹⁶⁾, mientras que en el estudio de *Schmults et al.* la supervivencia global fue de 71%⁽¹⁵⁾. Es posible que la mayor edad de nuestros pacientes y el mayor periodo de seguimiento sean las causas de las diferencias observadas.

En el análisis univariante, las variables que evidenciaron relación con la supervivencia global fueron la edad mayor o igual a los 78 años al diagnóstico del primer CEC, el haber desarrollado > 2 CEC, los AP de cáncer no cutáneo, los AP de inmunosupresión y encontrarse en tratamiento con 9 o más fármacos (Tabla 18). El análisis multivariante muestra como una edad mayor o igual a los 78 años al diagnóstico del primer CEC (HR=6,1), el haber desarrollado > 2 CEC (HR=3,3), los AP de inmunosupresión (HR=15,3) y encontrarse en tratamiento con 9 o más fármacos (HR=3,4) representan factores predictivos independientes para una menor supervivencia global de los pacientes (Tabla 19, 20 y 21). Estos hallazgos coinciden con la literatura, donde en general se sugiere que a mayor número de CEC^(5, 17), mayor edad (especialmente a partir de los 70-80 años)⁽¹⁵⁾ y mayor inmunodepresión^(15, 17) menor es la supervivencia.

Conclusiones:

1.- De forma independiente, una edad inferior a los 78 años en el momento del diagnóstico del primer CEC, así como estar en tratamiento con 9 o más fármacos se asocian a un mayor riesgo de desarrollar más de un CEC.

2.- El intervalo para el desarrollo del segundo fue de 12 meses (mediana), desarrollándose todos durante los 6 años siguientes. En los pacientes con AP de inmunodepresión este lapso se recortó hasta los 3 meses. En aquellos con AP de otros tumores cutáneos malignos se incrementó hasta los 16 meses.

3.- El desarrollo de más de dos CEC se asocia con una mayor tasa de mortalidad independientemente de la edad al diagnóstico del primer CEC, los AP de inmunosupresión y del número de fármacos pautados al paciente.

¿Qué he aprendido durante este TFG?:

Realizar este Trabajo de Fin de Grado ha supuesto un verdadero reto, siendo muy diferente a cómo me imaginé que sería. Para comenzar, fue difícil abordar un tema del que hay muy poca información recogida; sin embargo, por esa misma razón me resultó interesante y motivante: ahondar en aquello que aún es desconocido, pues al final es uno de los grandes objetivos de la investigación.

Otro aspecto fue el aprender a recopilar información y usar los sistemas informáticos hospitalarios (DRAGO), convirtiéndose en una herramienta más, de la que estoy seguro me será útil en la práctica clínica que pronto comenzaré.

Evidentemente, reaprender a trabajar con Excel, SPSS y PowerPoint, así como desempolvar los viejos apuntes de bioestadística para diseñar el trabajo e interpretar los resultados de los test fue complicado, pero pronto vi el gran peso que tienen en la investigación, y por tanto, en el ejercicio de la Medicina.

Si algo he aprendido en este TFG es que la investigación es un ejercicio duro, cuyos frutos se recogen a muy largo plazo; pero a la vez es la base de la Medicina actual, y ver como esta avanza junto con tu esfuerzo y dedicación es la mayor de las recompensas.

Bibliografía:

1. Que, S. K. T., Zwald, F. O., & Schmults, C. D. (2018). Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 78(2), 237-247.
2. Thompson, A. K., Kelley, B. F., Prokop, L. J., Murad, M. H., & Baum, C. L. (2016). Risk factors for cutaneous squamous cell carcinoma recurrence, metastasis, and disease-specific death: a systematic review and meta-analysis. *JAMA dermatology*, 152(4), 419-428.
3. Harwood, C. A., Proby, C. M., McGregor, J. M., Sheaff, M. T., Leigh, I. M., & Cerio, R. (2006). Clinicopathologic features of skin cancer in organ transplant recipients: a retrospective case-control series. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 54(2), 290-300.
4. Waldman, A., & Schmults, C. (2019). Cutaneous squamous cell carcinoma. *Hematology/Oncology Clinics*, 33(1), 1-12.
5. Parekh, V., & Seykora, J. T. (2017). Cutaneous squamous cell carcinoma. *Clinics in laboratory medicine*, 37(3), 503-525.
6. Bander, T. S., Nehal, K. S., & Lee, E. H. (2019). Cutaneous squamous cell carcinoma: Updates in staging and management. *Dermatologic clinics*, 37(3), 241-251.
7. Plasmeijer, E. I., Sachse, M. M., Gebhardt, C., Geusau, A., & Bouwes Bavinck, J. N. (2019). Cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) and immunosurveillance—the impact of immunosuppression on frequency of cSCC. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 33, 33-37.
8. Kallini, J. R., Hamed, N., & Khachemoune, A. (2015). Squamous cell carcinoma of the skin: epidemiology, classification, management, and novel trends. *International journal of dermatology*, 54(2), 130-140.
9. Stratigos, A., Garbe, C., Lebbe, C., Malvehy, J., Del Marmol, V., Pehamberger, H., ... & for Research, E. O. (2015). Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *European journal of cancer*, 51(14), 1989-2007.
10. Rodríguez-Jiménez, P., Astorga, D. L., & Martín-Arias, L. H. (2020). Thiazide Diuretics and Nonmelanoma Skin Cancer. *Actas Dermo-sifiliograficas*.
11. Adalsteinsson, J. A., Muzumdar, S., Waldman, R., Hu, C., Wu, R., Ratner, D., ... & Jonasson, J. G. (2021). Association between hydrochlorothiazide and the risk of in situ and invasive squamous cell skin carcinoma and basal cell carcinoma: a population-based case-control study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 84(3), 669-675.
12. Llorente González, I. (2020). Carcinoma escamoso cutáneo en el área de salud del Complejo Hospitalario Universitario Nuestra Señora de Candelaria.
13. Que, S. K. T., Zwald, F. O., & Schmults, C. D. (2018). Cutaneous squamous cell carcinoma: management of advanced and high-stage tumors. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 78(2), 249-261.
14. Brands, M. T., Brennan, P. A., Verbeek, A. L. M., Merkx, M. A. W., & Geurts, S. M. E. (2018). Follow-up after curative treatment for oral squamous cell carcinoma. A critical appraisal of the guidelines and a review of the literature. *European Journal of Surgical Oncology*, 44(5), 559-565.
15. Schmults, C. D., Karia, P. S., Carter, J. B., Han, J., & Qureshi, A. A. (2013). Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA dermatology*, 149(5), 541-547.

16. Karia, P. S., Morgan, F. C., Ruiz, E. S., & Schmults, C. D. (2017). Clinical and incidental perineural invasion of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and pooled analysis of outcomes data. *JAMA dermatology*, 153(8), 781-788.
17. Skulsky, S. L., O'Sullivan, B., McArdle, O., Leader, M., Roche, M., Conlon, P. J., & O'Neill, J. P. (2017). Review of high-risk features of cutaneous squamous cell carcinoma and discrepancies between the American Joint Committee on Cancer and NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. *Head & neck*, 39(3), 578-594.
18. Fernández-de-Misa Cabrera, R., González Delgado, B., Gamba Michel, L. E., Casale, C., Lopez Figueroa, A., Uña Gorospe, J., ... & Perera Molinero, A. (2018). Clinicopathological characteristics of cutaneous malignant melanoma in patients at a tertiary hospital in Macaronesia. Survival as a function of locoregional prognostic factors per the American Joint Committee on Cancer. *International journal of dermatology*, 57(2), 193-201.
19. F.-de-Misa, R., Pérez-Méndez, L. I., Hernández-Jiménez, J. G., del Cristo Rodríguez, M., Vilar, M. C., Suárez, J., & Claverie-Martín, F. (2008). Main pigmentary features and melanocortin 1 receptor (MC1R) gene polymorphisms in the population of the Canary Islands. *International journal of dermatology*, 47(8), 806-811.
20. Handforth, C., Clegg, A., Young, C., Simpkins, S., Seymour, M. T., Selby, P. J., & Young, J. (2015). The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. *Annals of oncology*, 26(6), 1091-1101.
21. Jetha, S. (2015). Polypharmacy, the elderly, and deprescribing. *The Consultant Pharmacist®*, 30(9), 527-532.