

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Estudio sobre los factores que determinan la detección de
lesiones cutáneas malignas**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Álvaro Iglesias Puzas

Director

Eduardo López Bran

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Estudio sobre los factores que determinan la
detección de lesiones cutáneas malignas**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Álvaro Iglesias Puzas

Director

Eduardo López Bran

Madrid, 2022

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Estudio sobre los factores que determinan la
detección de lesiones cutáneas malignas**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Álvaro Iglesias Puzas

Director

Eduardo López Bran

Programa de Doctorado en Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas

Madrid, 2022

Tesis doctoral realizada bajo la dirección del Prof. Dr. Eduardo López Bran y la tutorización del Dr. Alberto Conde Taboada en el Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, para la obtención del grado de doctor y presentada por D. Álvaro Iglesias Puzas.

Agradecimientos

A mi director, Eduardo López Bran, por ser un referente y una motivación constantes, así como animarme a desarrollarme profesionalmente y apoyarme en la elaboración de esta tesis.

A mi tutor, Alberto Conde Taboada, por su confianza e insustituible labor en la realización de esta tesis.

A Beatriz Aranegui Arteaga, por su estimable colaboración en la recogida de datos.

A todos mis compañeros del servicio de Dermatología del Hospital Clínico San Carlos, médicos adjuntos, residentes, personal de enfermería y auxiliar, por su apoyo constante.

A Irene Serrano y al resto de miembros de la Unidad de Apoyo Metodológico a la Investigación del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos, por su apreciable ayuda en el análisis estadístico de este trabajo.

A los pacientes del estudio, verdaderos protagonistas y fuente de colaboración desinteresada.

A toda mi familia, en especial, mi madre, mi padre y mi hermana por acompañarme en el camino durante todos estos años.

Y a Olaya, por ser mi compañera de viaje y haberme apoyado en todo momento durante la realización de esta tesis.

ÍNDICE

ÍNDICE GENERAL

Índice de abreviaturas	11
Índice de tablas	13
Índice de figuras	14
Resumen en español	16
Resumen en inglés	19
1. Introducción	22
1.1. Antecedentes	23
1.2. Carcinoma basocelular	24
1.3. Carcinoma espinocelular	37
1.4. Melanoma	49
2. Justificación del estudio	61
3. Objetivos	64
4. Material y métodos	66
4.1. Diseño del estudio	67
4.2. Criterios de inclusión	67
4.3. Criterios de exclusión	68
4.4. Obtención de los datos	68
4.5. Estudio descriptivo global	69
4.6. Asociaciones entre variables	73
4.7. Análisis estadístico	73
4.8. Consideraciones éticas	76
4.9. Limitaciones	77

5. Resultados	79
5.1. Análisis descriptivo	80
5.2. Datos epidemiológicos	80
5.2.1. Distribución por edad y sexo	80
5.2.2. Nivel de estudios, situación laboral, estado civil y convivencia	81
5.2.3. Fototipo cutáneo	81
5.2.4. Antecedentes de quemaduras por exposición solar	82
5.2.5. Antecedentes familiares y personales de cáncer cutáneo	82
5.2.6. Inmunosupresión	82
5.2.7. Principal responsable de la detección de la lesión	82
5.3. Datos clínicos	84
5.3.1. Tipo de tumor	84
5.3.2. Tamaño de la lesión	84
5.3.3. Localización de la lesión	85
5.3.4. Tiempo de evolución	86
5.3.5. Lesiones detectadas incidentalmente	86
5.3.6. Síntomas asociados	87
5.4. Análisis de la relación entre variables	88
5.4.1. Tipo de cáncer cutáneo y características clínico-epidemiológicas	88
5.4.2. Quién detecta la lesión y características clínico-epidemiológicas	90
5.4.3. Cáncer cutáneo incidental. Factores asociados y modelo predictivo	93

6. Discusión	99
6.1. Factores relacionados con la detección y el tipo de cáncer cutáneo	100
6.2. Factores relacionados con la detección del cáncer cutáneo por el paciente o sus familiares	103
6.3. Cáncer cutáneo incidental. Factores asociados y modelo predictivo	107
7. Conclusiones	112
8. Bibliografía	115
9. Anexos	144
9.1. Anexo A. Publicaciones derivadas del estudio	145
9.2. Aprobación del Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario Clínico San Carlos	146
9.3. Anexo C. Hoja de información al participante	147
9.4. Anexo D. Consentimiento informado	151
9.5. Anexo E. Fuentes de Financiación	153

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ANT: Anterior

AUC: Área bajo la curva

ADN: Ácido desoxirribonucleico

BRAF: Oncogen v-raf sarcoma murino viral B1 homólogo

CBC / BCC: Carcinoma basocelular / Basal cell carcinoma

CC: Cuero cabelludo

CDKN2A: Gen del inhibidor de cinasa dependiente de ciclina 2A

CEC / SCC: Carcinoma espinocelular / Squamous cell carcinoma

CHAID: Detección automática de interacciones mediante Chi-cuadrado

COVID-19: Enfermedad provocada por el coronavirus SARS-CoV-2

DT: Desviación típica

IC: Intervalo de confianza

M: Mujer

MAP: Médico de atención primaria

MC1R: Receptor de melanocortina 1

MMII: Miembros inferiores

MMSS: miembros superiores

N: número

OR: Odds ratio

PCTH1: Gen patched 1

PET: Tomografía emisión de positrones

POST: posterior

QA: Queratosis actínicas

ROC: Curva operativa del receptor

RR: Riesgo relativo

RI: Rango intercuartílico

REF: Referencia

SNB: Síndrome del nevo basocelular

SNP: Polimorfismos de un sólo nucleótido

TAC: Tomografía axial computerizada

TNM: Clasificación internacional de tumores, ganglios linfáticos y metástasis

TP53: proteína supresora tumoral p53

UVA: Radiación ultravioleta A

UVB: Radiación ultravioleta B

USPSTF: Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EEUU

V: Varón

XP: Xeroderma pigmentoso.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Frecuencia de las localizaciones corporales afectadas por CBC, adaptado de diferentes estudios.

Tabla 2. Estratificación del CBC local en base a los principales factores de riesgo para la recurrencia.

Tabla 3. Estratificación del riesgo en el carcinoma espinocelular basado en el riesgo de recurrencia, metástasis y muerte por la enfermedad.

Tabla 4. Estimación poblacional.

Tabla 5. Distribución de la edad de los participantes.

Tabla 6. Características epidemiológicas de los pacientes.

Tabla 7. Diámetro en el eje mayor de las diferentes lesiones incluidas.

Tabla 8. Tiempo de evolución de las diferentes lesiones incluidas.

Tabla 9. Síntomas asociados.

Tabla 10. Análisis de las diferencias entre las características clínicas-epidemiológicas de los pacientes y los diferentes tipos de cáncer cutáneo.

Tabla 11. Análisis ajustado de los factores predictores para la detección de una lesión maligna por el paciente o sus familiares mediante regresión logística multinomial.

Tabla 12. Análisis univariante y multivariante de los factores asociados al cáncer cutáneo incidental.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Factores de riesgo genotípicos, fenotípicos y ambientales relacionados con el carcinoma basocelular.

Figura 2. Carcinoma basocelular nodular ulcerado.

Figura 3. A. Carcinoma basocelular pigmentado. B. Carcinoma basocelular superficial.

Figura 4. Carcinoma basocelular morfeiforme.

Figura 5. Criterios dermatoscópicos de carcinoma basocelular

Figura 6. Dermatoscopia de un carcinoma basocelular superficial.

Figura 7. Factores de riesgo para el desarrollo de carcinoma espinocelular.

Figura 8. Carcinoma espinocelular in situ.

Figura 9. Carcinoma espinocelular tipo queratoacantoma.

Figura 10. A. Carcinoma epidermoide invasivo bien diferenciado. B. Carcinoma epidermoide invasivo pobremente diferenciado.

Figura 11. Características dermatoscópicas del modelo de progresión de queratosis actínica a carcinoma epidermoide in situ e invasivo.

Figura 12. Principales factores implicados en la patogenia del melanoma.

Figura 13. Melanoma de extensión superficial.

Figura 14. Melanoma nodular.

Figura 15. Criterios ABCD para la detección del melanoma.

Figura 16. Algoritmo manejo inicial paciente diagnosticado de melanoma.

Figura 17. Distribución de la población a estudio en función de la edad.

Figura 18. Distribución de las lesiones en función del diagnóstico.

Figura 19. Localización del tumor.

Figura 20. Detección incidental.

Figura 21. Curvas ROC de los modelos de cáncer cutáneo incidental. (A) y (B) representan los datos de desarrollo del modelo de regresión logística y el modelo CHAID, respectivamente.

Figura 22. Detección automática de interacciones mediante Chi-cuadrado para identificar los factores relacionados con la detección incidental del cáncer cutáneo.

RESUMEN

Introducción

En las últimas décadas, el carcinoma basocelular, el carcinoma espinocelular y el melanoma han alcanzado características de epidemia. Todo ello a pesar de las numerosas iniciativas para la prevención y las estrategias de concienciación en la población general. Ante la ausencia de una recomendación clara para el cribado, la inspección visual y la historia clínica de cambio siguen siendo claves en la detección de las neoplasias cutáneas. En este sentido, el motivo del primer encuentro con el sistema de salud podría servir como un medio para determinar dónde centrar los esfuerzos específicos para mejorar los resultados de nuestras intervenciones.

Objetivos

- Describir quiénes son los principales implicados en identificar por primera vez un cáncer cutáneo en la población general.
- Estudiar si existen diferencias entre el tipo de cáncer cutáneo y los factores relacionados con su detección.
- Estudiar qué factores se relacionan con la detección del cáncer cutáneo por el propio paciente, su entorno o por los distintos especialistas del sistema de salud.
- Caracterizar los factores asociados a la detección incidental del cáncer cutáneo y el consiguiente retraso diagnóstico en los tumores cutáneos.

Material y métodos

Se realizó un estudio prospectivo y de corte transversal en tres hospitales de la Comunidad de Madrid del 1 de junio de 2020 al 15 de mayo de 2022. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad con un diagnóstico confirmado histológicamente de CBC, CEC o melanoma que no tuviesen ninguna condición asociada que les impidiese advertir la presencia de un tumor cutáneo. Se recogieron datos clínicos y epidemiológicos de los participantes.

Resultados

Se incluyeron un total de 1000 pacientes, 685 con CBC, 232 con CEC y 83 con melanoma. La media de edad fue $70,8 \pm 14,5$ y el 50,3% fueron varones. Los pacientes y su entorno detectaron el 58,8% de las lesiones malignas. Se observaron diferencias entre las variables clínico-epidemiológicas principales para la detección y los diferentes tumores estudiados. El análisis de regresión logística multinomial, evidenció una tendencia disminuida por parte de los pacientes para la detección de lesiones asintomáticas, en localización dorsal y de evolución desconocida. Familiares y allegados mostraron además una mayor tendencia al reconocimiento de lesiones en comparación con aquellos pacientes que viven solos. Los tumores detectados de forma incidental representaron un 32,5% del total. Las variables: varón, vivir solo, tamaño de la lesión, localización, síntomas, >1 síntoma asociado y tiempo de evolución desconocido fueron predictores independientes de cáncer cutáneo incidental. Según el algoritmo CHAID, el factor de riesgo más importante para el cáncer cutáneo incidental fue la ausencia de síntomas relacionados.

Conclusiones

El paciente y su entorno fueron considerados los principales responsables de la detección de las lesiones malignas estudiadas, lo que destaca su papel central en el descubrimiento del cáncer cutáneo. Las estrategias orientadas a la detección, deben coordinarse con la participación del paciente y su entorno para garantizar el reconocimiento precoz del cáncer cutáneo. Factores clínicos y demográficos pueden actuar como barreras para la detección de las lesiones malignas y la búsqueda de consulta. Es necesario fomentar la autoexploración y la exploración física completa, así como conocer las características de los pacientes que nos permitan establecer poblaciones de riesgo.

SUMMARY

Introduction

In recent decades, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and melanoma have reached epidemic levels, despite numerous public prevention and awareness campaigns. In the absence of a clear indication for screening, visual inspection and the clinical history are still the keys to detecting skin cancers. In this regard, the reason for the patient's first consultation could indicate where we need to focus our efforts to improve the outcomes of our interventions.

Objectives

- To describe the main actors involved in identifying *de novo* skin cancer in the general population.
- To determine whether there are differences between the type of skin cancer and the factors involved in discovery.
- To analyse the factors involved in the discovery of skin cancer by patients themselves, their family and friends, or by healthcare professionals.
- To characterize the factors involved in the incidental detection of skin cancer and the resulting delay in diagnosing skin tumours.

Material and method

We performed a prospective, cross-sectional study in 3 hospitals in the Community of Madrid between 1 June 2020 and 15 May 2022. Clinical and epidemiological data were collected from patients aged over 18 years with a diagnosis of BCC, SCC or melanoma confirmed with histology who had no associated condition that prevented them from noticing the presence of a skin tumour.

Results

A total of 1000 patients were included, 685 with BCC, 232 with SCC, and 83 with melanoma. Mean age was 70.8 ± 14.5 , and 50.3% were men. In 58.8% cases, the malignant lesion was discovered by the patient or their friends and family. We observed differences between the main clinical-epidemiological variables used for detection and the different tumours studied. Multinomial logistic regression showed that patients were less likely to detect asymptomatic lesions, lesions located on the back, and lesions with unknown progression time. Relatives and close friends were also more likely to recognize lesions compared to patients living alone. In total, 32.5% of tumours were detected incidentally. The following variables were independent predictors of incidental skin cancer: male sex, living alone, size of the lesion, location, symptoms, >1 associated symptom, and unknown progression time. According to the CHAID algorithm, the most important risk factor for fortuitous discovery was the absence of related symptoms.

Conclusions

Most malignant lesions studied were discovered by the patient and their family and friends, a finding that highlights the central role of these actors in the discovery of skin cancer. Patients and their friends and family must become involved in strategies developed to detect lesions in order to guarantee the early detection of skin cancer. Clinical and demographic factors can be a barrier to discovering lesions and consulting a physician. Efforts must be made to promote self-examination and full physical examination, and patient characteristics must be analysed in order to determine risk groups.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ANTECEDENTES

- El cáncer cutáneo, incluyendo el carcinoma basocelular, el carcinoma espinocelular y el melanoma es el tipo de cáncer más frecuente en el ser humano (1).
- La incidencia del cáncer cutáneo varía notablemente en la población mundial, es más elevada en la población caucásica y se sitúa en torno a los 250 casos por cada 100.000 personas año en la población española (2,3).
- Aunque la mortalidad es más elevada en el melanoma, estos tres tipos de tumores comparten ciertas características y tendencias, representan una importante morbilidad e impacto económico en la sociedad actual (2,3).
- La prevención del cáncer cutáneo se basa en el conocimiento de los factores de riesgo, la detección precoz y la adopción de medidas preventivas, especialmente en la población más susceptible (4).
- Por su elevada prevalencia, el conocimiento del cáncer cutáneo es fundamental para cualquier profesional sanitario (5).

1.2. CARCINOMA BASOCELULAR

El carcinoma basocelular (CBC) es el cáncer más frecuente en el ser humano(6). Se trata de un tumor de crecimiento lento y bajo potencial metastásico pero con gran capacidad para la destrucción tisular local e importante morbilidad asociada (7,8). Su incidencia real es difícil de establecer debido a que muchos países lo excluyen de los registros de cáncer por su elevada frecuencia (3). Sin embargo, varias líneas de investigación sugieren un incremento en la incidencia mundial del CBC en los últimos años, llegando establecerse un riesgo global del 30% a lo largo de la vida (9). Una tendencia epidemiológica que podría incrementarse de forma significativa en el futuro considerando el envejecimiento y las conductas de exposición solar de la población general (10,11).

La radiación ultravioleta es el principal factor relacionado con el desarrollo de este tumor (8). En particular, la exposición solar intermitente y especialmente durante la infancia se asocia a un mayor riesgo de CBC a lo largo de la vida(11). El fenotipo cutáneo también juega un papel importante en la asociación entre la exposición solar y el riesgo de CBC, llegando a establecerse que su frecuencia podría estar relacionada de forma inversamente proporcional al fototipo de una población y su latitud geográfica (Australia >1000 casos por cada 100.000 habitantes/año, África <1 caso por cada 100.000 habitantes año) (9,11). Otros factores de riesgo independientes y relacionados con la exposición solar incluyen el cabello pelirrojo o rubio, el color de ojos claro, así como la incapacidad para broncearse o la presencia de efélides (8).

Diversos estudios apuntan a que el CBC se produce entre 10 a 50 años después del daño solar, por lo que no es sorprendente que la edad avanzada (>50años) se haya asociado a una mayor predisposición a presentar este tipo de tumor. Es bien sabido que la capacidad de reparar el daño en el ADN producido por la radiación ultravioleta disminuye con la edad, si bien es cierto que la incidencia en pacientes <40 años se encuentra en aumento (7,9,12). La hipótesis para esta tendencia no está del todo contrastada, pero parece vinculada a la exposición recreacional, intensa e intermitente, especialmente en las mujeres donde el uso de cabinas de bronceado es hasta 3 ó 4 veces más frecuente (12,13). Los hombres, aunque se ven con más frecuencia afectados (V:M 1,5-2:1) y presentan un mayor número de tumores, probablemente lo hagan a expensas de una exposición profesional excesiva (trabajadores del campo, marineros, trabajadores de la construcción, etc.) (4,14,15). La relación entre los patrones de exposición, la edad de inicio y la localización de las lesiones continúa siendo fruto de discusión entre los investigadores (4,12,16–19). Otros estudios epidemiológicos han evidenciado relación entre el CBC y otros factores como los antecedentes familiares o personales de cáncer cutáneo, la inmunosupresión crónica, la exposición a radiaciones ionizantes, fármacos fotosensibilizantes o agentes químicos carcinogénicos, entre otros(8,11,12).

No se han descrito precursores del CBC y su origen sigue siendo fuente de controversia. Aunque podría aparentar por la morfología de sus células tener origen en la capa basal de la epidermis, la expresión folicular de citoqueratinas 5, 14, 15, 17, 19 y su excepcional localización mucosa o palmoplantar sugieren una probable estirpe folicular (4,10). Al margen de su precursor, el CBC es uno

de los tumores que presenta más mutaciones en el ser humano (65 mutaciones/megabase), siendo éstas en gran parte fotoinducidas (9,10,12). La radiación ultravioleta genera productos mutagénicos en el ADN como los dímeros de ciclobutanopirimina, y mutaciones en genes supresores de tumores como el gen patched 1 (PCTH1) y la proteína supresora tumoral p53 (TP53) (4,12,20). A este nivel, el principal impulsor de la génesis tumoral en más del 90% de CBC es la activación de la vía del erizo por inactivación de PCTH1 (10). Una mutación que comparte con neoplasias como el meduloblastoma y el neuroblastoma, y que junto con el CBC se presentan en pacientes con el síndrome del nevo basocelular o síndrome de Gorlin (10). TP53 por su parte, codifica una proteína supresora tumoral implicada en procesos como el arresto del ciclo celular, apoptosis, senescencia y reparación del ADN y se encuentra inactivado en aproximadamente el 50% de los CBC (8,12,21). También es de especial interés el papel de los polimorfismos del receptor de melanocortina 1 (MC1R). Éstos, a pesar de ser un determinante fundamental en la tonalidad de la piel, el pelo y relacionarse con genes responsables de la regulación endógena de la melanina, podrían ejercer efectos cancerígenos directos e incluso de forma independiente de la pigmentación (12,18,22,23). Otros trastornos genéticos con una incidencia de CBC elevada son el Síndrome de Bazex-Dupré-Christol, el síndrome de Rombo o el xeroderma pigmentoso

(7,9,24,25). El riesgo de presentar un CBC es por tanto el resultado de la compleja interacción entre factores genéticos, fenotípicos y ambientales (26) (Figura 1).

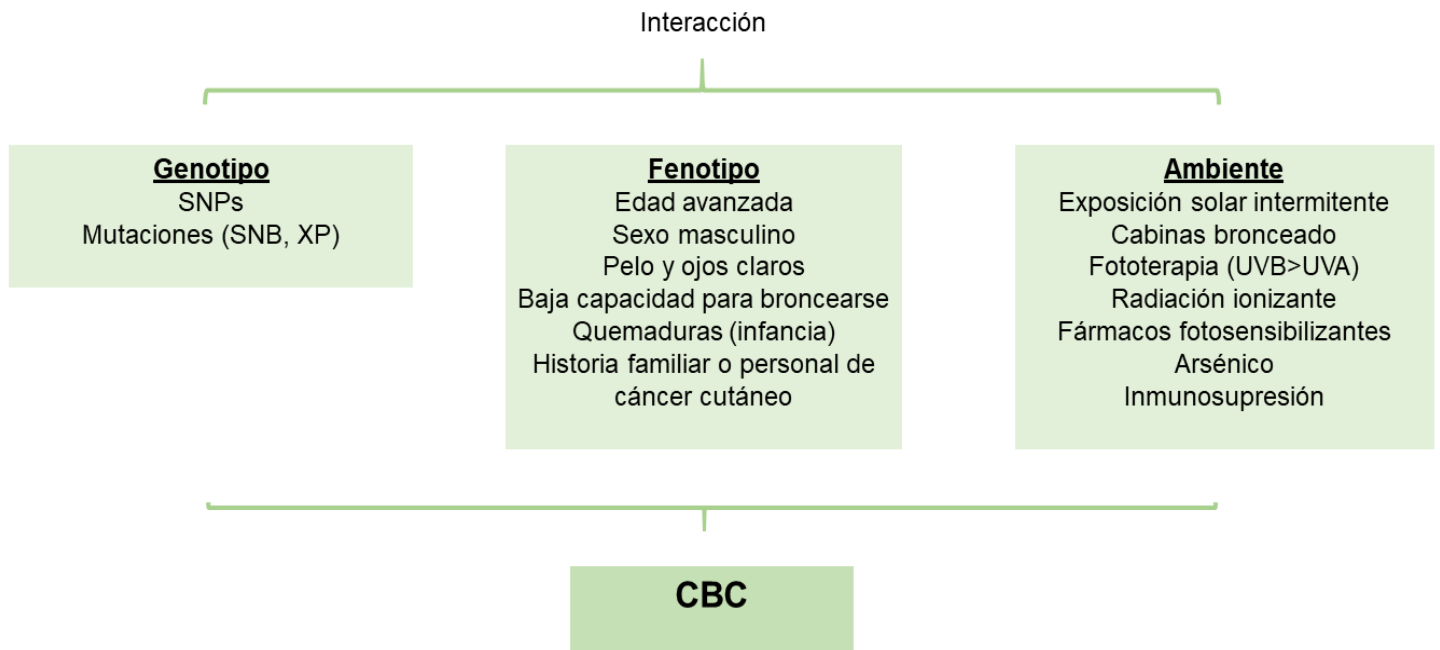


Figura 1. Factores de riesgo genotípicos, fenotípicos y ambientales relacionados con el carcinoma basocelular. CBC: carcinoma basocelular; SNB: síndrome del nevo basocelular; SNP: polimorfismos de un sólo nucleótido; UVA: radiación ultravioleta A, UVB: radiación ultravioleta B, XP: xeroderma pigmentoso. Adaptada de Dika E, Scarfi F, Ferracin M, Broseghini E, Marcelli E, Bortolani B, Campione E, Riefolo M, Ricci C, Lambertini M. Basal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review. Int J Mol Sci. 2020 Aug 4;21(15):5572.

El CBC suele presentarse como una lesión de crecimiento lento que hasta en el 70-80% de los casos se localiza en cabeza y cuello (Tabla1).

Tabla 1. Frecuencia de las localizaciones corporales afectadas por CBC, adaptado de diferentes estudios.

Autor	Nasser(27)	Youl(28)	Subramaniam(29)	Winder(30)	Bartoš(31)
Año publicación	2005	2011	2016	2021	2022
País	Brasil	Australia	Australia	Israel	Eslovaquia
N	1351	3391	3846	1712	719
Facial (%)	75	33	32	53	44
Cuero cabelludo y cuello (%)	3	8	8	14	26
Tronco (%)	13	33	34	16	22
Miembros superiores (%)	6	19	14	11	6
Miembros inferiores (%)	3	7	12	6	2

Su presentación clínica está marcada por una gran heterogeneidad y, cuando se trata de clasificarlos es fuente frecuente de confusión entre los diferentes subtipos histológicos que se correlacionan con cada variante. Se diferencian 4 tipos anatomoclínicos principales (32–35):

- Nodular o ulcerativa: es la forma más frecuente y se caracteriza por una lesión de bordes perlados, elevados con telangiectasias, o apariencia quística (35). Conforme aumenta de tamaño, con frecuencia sangra ante pequeños traumatismos y se ulcera (*ulcus rodens*), dejando un borde

- sobreelevado periférico que sirve como clave para el diagnóstico (5,7) (Figura.2). A nivel histológico, muestra grandes nidos de células atípicas de aspecto basaloide con una empalizada periférica que se enmarcan en un estroma mixoide rico en células fusiformes (36). La variante pigmentada correspondería a un subtipo de CBC nodular, más frecuente en fototipos III-VI, que se produce por la presencia de melanocitos y melanina entremezclados con las células tumorales (8,37) (Figura 3).
- Superficial: es la segunda en frecuencia (15% de los casos) y se localiza predominantemente en el tronco. Se caracteriza por lesiones rosadas, de superficie descamativa con erosiones superficiales y carácter muchas veces múltiple o multifocal, simulando dermatosis inflamatorias como la psoriasis y el eccema u otros tumores como la enfermedad de Bowen (4,8,36) (Figura 3). Histológicamente se presenta como un foco multilobular de células basaloideas que se encuentran unidas superficialmente con la epidermis (36).
 - Morfeiforme: se presenta como una placa rosada, brillante, cicatricial, deprimida de bordes mal definidos que puede acompañarse de ulceración. La anatomía patológica muestra pequeñas bandas o hileras de células basaloideas que se extienden entre los haces de colágeno, generalmente en ausencia de patrón en empalizada periférico o retracción del estroma. Estas características suelen condicionar un importante retraso diagnóstico, destrucción local y morbilidad asociada (4,33,34,36) (Figura 4).
 - Fibroepitelial o Fibroepitelioma de Pinkus: forma infrecuente que se presenta como una lesión fibroepitelial pedunculada, eritematosa o

rosada, localizada principalmente en tronco y zona lumbosacra.

Histológicamente se caracteriza por bandas y cordones celulares finos, ramificados en “panal de abejas” (33,34,36,38).

- Otros subtipos como el carcinoma basoescamoso o el CBC micronodular o infundíbuloquístico son considerados como otras formas clínicopatológicas en función del autor.



Figura 2. Carcinoma basocelular nodular ulcerado.

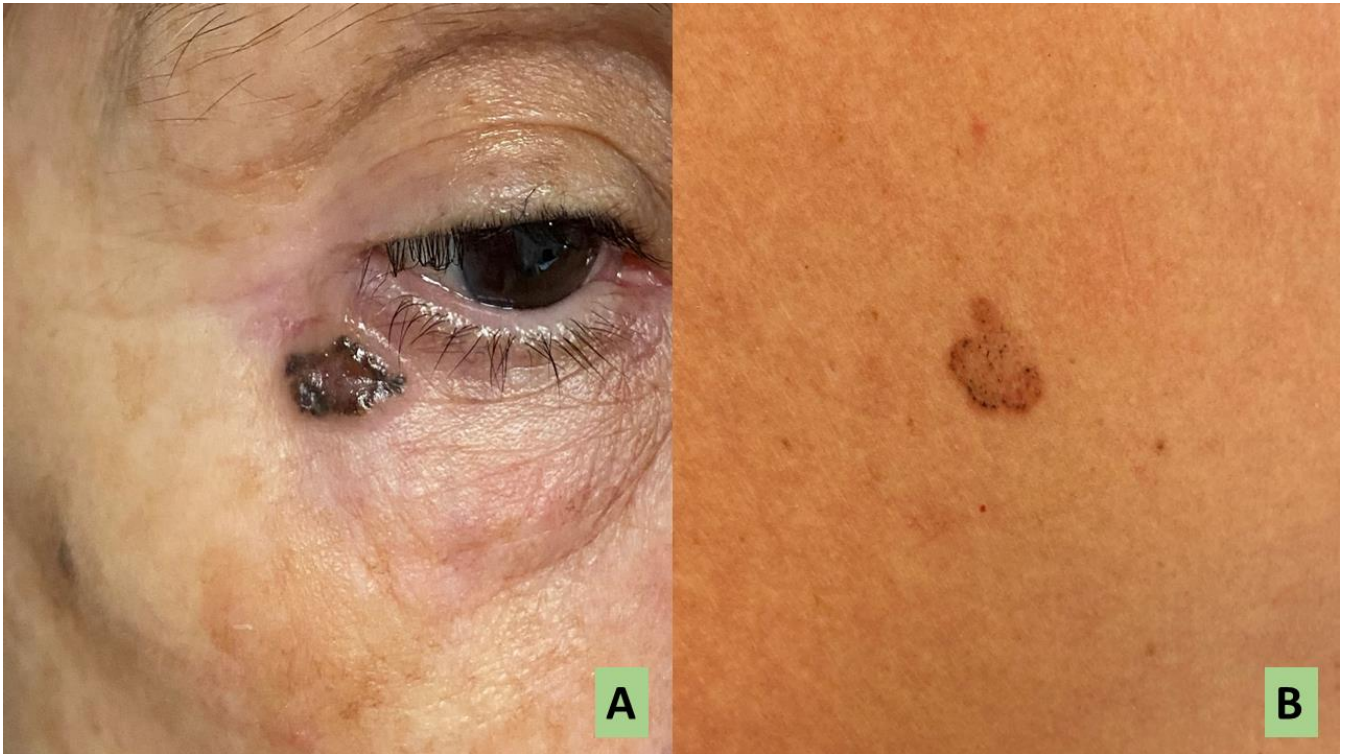


Figura 3. A. Carcinoma basocelular pigmentado. B. Carcinoma basocelular superficial.



Figura 4. Carcinoma basocelular morfeiforme.

La inspección visual de la piel del paciente es adecuada para realizar un diagnóstico de sospecha (35). Sin embargo, el clínico puede valerse de herramientas adicionales para confirmar el diagnóstico inicial o acotar el diagnóstico diferencial. La dermatoscopia consiste en la utilización de un dispositivo de aumento que emite luz polarizada/no polarizada que permite detectar estructuras asociadas al tumor y aumentar la sensibilidad y especificidad diagnóstica (7) (Figura 5). Con respecto al CBC, la dermatoscopia es de especial interés para diferenciarlo del melanoma, el carcinoma espinocelular o de lesiones de comportamiento benigno, pero también puede ser de utilidad en la determinación del subtipo clínicopatológico o en la elección del tratamiento, entre otros (7,10,39) (Figura 6).

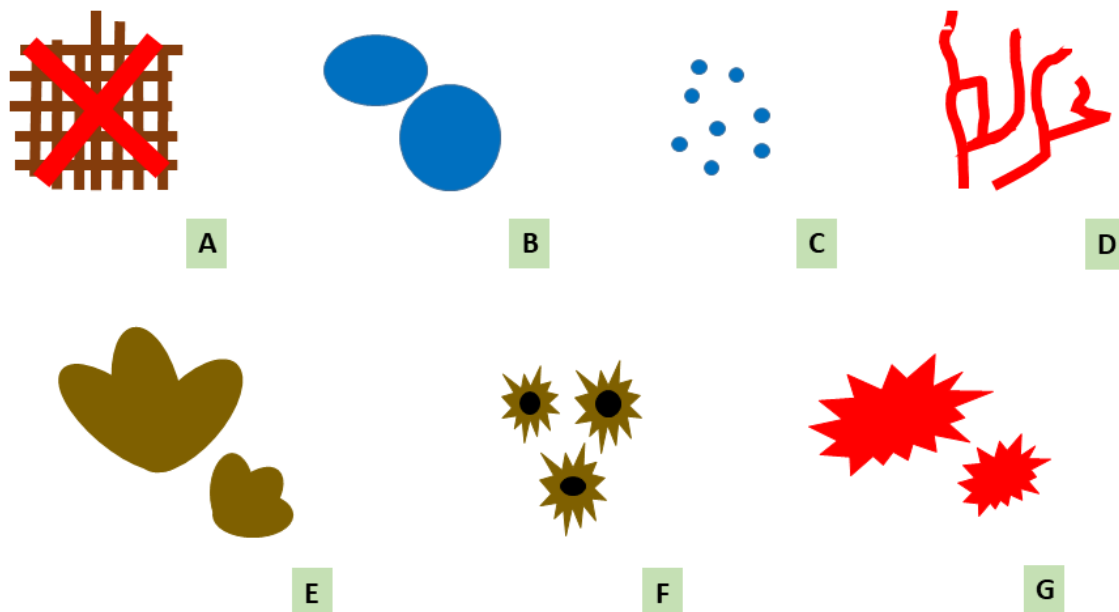


Figura 5. Criterios dermatoscópicos de carcinoma basocelular. A: ausencia de retículo pigmentado; B: Nidos grandes ovoides azul-gris; C: Glóbulos múltiples azul-gris; D: Telangiectasias ramificadas; E: Áreas en hoja de arce; F: Estructuras en rueda de carro; G: Ulceración. Adaptado de Malvehy J, Puig S, Braun R, Marghoob A, Kopf A. Manual de dermatoscopia. Taylor Francis. 1ª Edición Mayo 2006.



Figura 6. Dermatoscopia de un carcinoma basocelular superficial.

Otras técnicas diagnósticas no invasivas incluyen la microscopía confocal de reflectancia, la ecografía de alta frecuencia o la tomografía de coherencia óptica (35). A pesar de estos avances, la toma de biopsia para el análisis histológico sigue siendo el gold-standard para el diagnóstico. Debe considerarse siempre la confirmación histológica en caso de lesiones ambiguas o antes de cirugías complejas, pudiendo únicamente obviarse en el caso de lesiones pequeñas o con una dermatoscopia altamente sugestiva en localizaciones de bajo riesgo (7,9,35).

A diferencia de otras formas de cáncer cutáneo, en el CBC no se ha establecido un método formal de estadiaje. El bajo índice de metástasis (0,028-0,05%) hace que el TNM clásico carezca de sentido clínico en la mayoría de los casos, por lo que el método de estratificación más útil se establece en base

al riesgo de recurrencia. Este sistema diferencia los tumores localizados en función del riesgo, pretendiendo ser una herramienta útil en la selección de opciones de tratamiento (8,40,41) (Tabla 2).

Tabla 2. Estratificación del CBC local en base a los principales factores de riesgo para la recurrencia. Adaptado de Lang BM, Balermipas P, Bauer A, Blum A, Brölsch GF, Dirschka T, et al. S2k Guidelines for Cutaneous Basal Cell Carcinoma - Part 2: Treatment, Prevention and Follow-up. J Dtsch Dermatol Ges. 2019 Feb;17(2):214-230.

		Bajo riesgo	Alto riesgo*
Clínicos	Localización, Tamaño	Zona H** < 6mm	Zona H** ≥ 6mm
		Zona M** < 10mm	Zona M** ≥ 10mm
		Zona L** < 20mm	Zona L** ≥ 20mm
	Bordes	Bien definidos	Mal definidos
	Primario vs Recurrente	Primario	Recurrente
	Inmunosuprimido	No	Sí
	Radioterapia previa	No	Sí
Histológicos	Subtipo	Superficial, nodular, adenoide, trabecular Infundibuloquístico, fibroepitelial.	Infiltrativo, basoescamoso, micronodular, esclerosante.
	Invasión perineural	Ausente	Presente

*La presencia de uno de estos factores da como resultado la clasificación en esta categoría.

** Zona H: cara "central": párpados, cejas, región periorbitaria, nariz, labio superior, ángulo mandíbular, región pre y postauricular, orejas, sienes, genitales, manos, pies.
Zona M: mejillas, frente, mentón, labio inferior, cuero cabelludo, cuello, región pretibial.
Zona L: tronco, extremidades.

La cirugía es el tratamiento de elección en la mayoría de los casos. Ya sea mediante extirpación convencional o con técnicas de control de márgenes, permite el tratamiento de forma fiable y definitiva en más del 90% de los casos. La cirugía de Mohs se considera de elección para tumores recurrentes, especialmente en áreas anatómicas de alto riesgo (8,40). Sin embargo, para las formas superficiales o de bajo riesgo pueden considerarse como alternativas a la cirugía los tratamientos tópicos y localmente destructivos (11). Otras modalidades de tratamiento como la radioterapia se prefieren como tratamiento adyuvante en caso de márgenes positivos, invasión perineural y en pacientes en los que no es posible la extirpación completa o la cirugía está contraindicada (40,42). A pesar de que la gran mayoría de los pacientes presentan una respuesta adecuada a los tratamientos locales, existe un porcentaje de tumores de larga evolución no tratados, con múltiples recurrencias o con gran destrucción tisular, en los que no es posible el tratamiento convencional con cirugía o radioterapia. Para referirse a este escenario complejo se ha acuñado el término “CBC localmente avanzado” (11). En estos casos, así como en los casos de CBC metastásico, estaría indicada la utilización de tratamientos sistémicos como los inhibidores de la vía del erizo (vismodegib y sonidegib) (8,40).

Educar y sensibilizar acerca de los factores de riesgo tiene vital importancia a la hora de disminuir la incidencia del CBC. Las estrategias de prevención primaria deben incluir la protección contra la radiación solar con el objetivo de limitar la exposición y evitar las quemaduras (43,44). Existe controversia sobre el papel de las cremas de protección solar en la prevención del CBC. Varios autores han sugerido un papel estéril en la reducción de la incidencia, al mismo

tiempo que podrían favorecer la exposición solar excesiva, generando una falsa sensación de protección (4,45–47). Sin embargo, otros estudios sugieren una reducción del riesgo de CBC de hasta el 78% en algunas poblaciones, por lo que su uso de forma regular debe recomendarse (4,48).

A pesar de las estrategias de concienciación pública, la formación de los profesionales y los intentos por cambiar el comportamiento de la población en relación a la exposición solar, la incidencia del CBC continúa aumentando (12). Fomentar la autoexploración y la consulta inmediata ante lesiones sospechosas al dermatólogo son fundamentales para la detección y diagnóstico precoz, lo que nos permitiría aumentar las tasas de éxito, posiblemente detectando CBC menos localmente invasivo y evitando las recurrencias (12).

1.3. CARCINOMA ESPINOCELULAR

El carcinoma espinocelular (CEC) es el segundo cáncer cutáneo en frecuencia con aproximadamente un 20% de los casos (49). A diferencia del CBC muestra una tendencia más marcada a la diseminación locorregional y a distancia, lo que lo convierte en responsable de alrededor del 75% de las muertes por cáncer cutáneo, excluyendo el melanoma (50,51). Aunque su incidencia muestra variaciones en función de las diferentes clasificaciones, el número de casos de CEC se ha incrementado considerablemente, llegando a registrarse un aumento de su incidencia entre un 50 y un 200% en los últimos años (52–54). Si bien podría atribuirse tal incremento a la detección precoz, esta tendencia epidemiológica ha sido también confirmada en estudios en los que se excluían lesiones en estadios iniciales. Se considera por lo tanto como el resultado de la sinergia entre el aumento de la exposición solar y la esperanza de vida (54–56).

El CEC se origina en la mayoría de los casos como una proliferación descontrolada de queratinocitos epidérmicos atípicos sobre zonas de displasia intraepidérmica subclínica (también conocidas como campo de cancerización) inducidas por la radiación ultravioleta (51,57–59). Los queratinocitos de estas zonas se caracterizan por presentar mutaciones genéticas específicas relacionadas con la radiación ultravioleta que les proporcionan una ventaja para su supervivencia a lo largo del tiempo (59–61). Los sucesivos cambios genéticos, principalmente mediados por la inactivación de TP53 en los queratinocitos basales, promueven el proceso de selección e inestabilidad que produce las queratosis actínicas (QA). Estas lesiones se localizan

principalmente en zonas fotoexpuestas en pacientes de edad avanzada y piel clara y son consideradas como el precursor más común y el principal factor de riesgo para el desarrollo de un CEC invasivo (58–60,62–65). Se ha reportado un riesgo de progresión de entre 0 a 0,075% por lesión y año, incrementándose hasta el 0,53% en pacientes con antecedentes de cáncer cutáneo no melanoma (66). Sin embargo, la estimación real es difícil de establecer debido a dificultad para la monitorización de las lesiones, el elevado tiempo de latencia para la progresión a CEC, así como su posibilidad de regresión espontánea (60,67).

De forma similar al CBC, existen diferencias en la incidencia global de CEC que reflejan no sólo una disparidad en la exposición sino también una propensión genética al daño solar (49). Se ha evidenciado que la incidencia de CEC es más alta en fototipos bajos (piel, pelo y ojos claros con tendencia a las quemaduras solares) y en localizaciones geográficas con altos índice de radiación ultravioleta (Europa: 96 por cada 100.000 habitantes año; Australia 499 por cada 100.000 habitantes año; África 29 por cada 100.000 habitantes año) (49,64,68–71). También el CEC es más frecuente en varones (3:1) y a edades avanzadas, ocurriendo el 80% de los casos en mayores de 60 años (51,64).

La inmunosupresión también desempeña un papel clave en el desarrollo de CEC, siendo entre 65 y 250 veces superior la incidencia de este tumor en pacientes trasplantados que en la población general. El riesgo aumenta con la duración de la inmunosupresión, el número de fármacos y es mayor en los trasplantes de órgano sólido (pulmón, cardíaco > renal > células madre hematopoyéticas) (64,72,73). Los tumores que se desarrollan en este contexto

aparecen a edades más jóvenes, tienen un comportamiento más agresivo y se han asociado con mayor riesgo de recurrencia, metástasis y muerte en múltiples trabajos (74–77). Además de los pacientes trasplantados, los pacientes positivos para el virus de la inmunodeficiencia humana, diagnosticados de linfoma no-Hodgkin, leucemia linfática crónica o que reciben fármacos inmunosupresores/ inmunomoduladores (corticosteroides, inhibidores BRAF, inhibidores de la vía del erizo, voriconazol) presentan un riesgo aumentado de CEC (49,51,55,60,64,78).

Otros factores de riesgo menos frecuentes se encuentran el virus del papiloma humano 16 y 18 (especialmente en localizaciones periungueal y anogenital), cicatrices e inflamación crónica, la exposición a radiaciones ionizantes, agentes carcinógenos ambientales (arsénico, hidrocarburos aromáticos policíclicos, nitrosaminas) y trastornos genéticos como el xeroderma pigmentoso, el albinismo, la epidermólisis ampollosa, el síndrome de Rothmund-Thomson o el síndrome de Bloom, entre otros (55,64,78–80) (Figura 7).

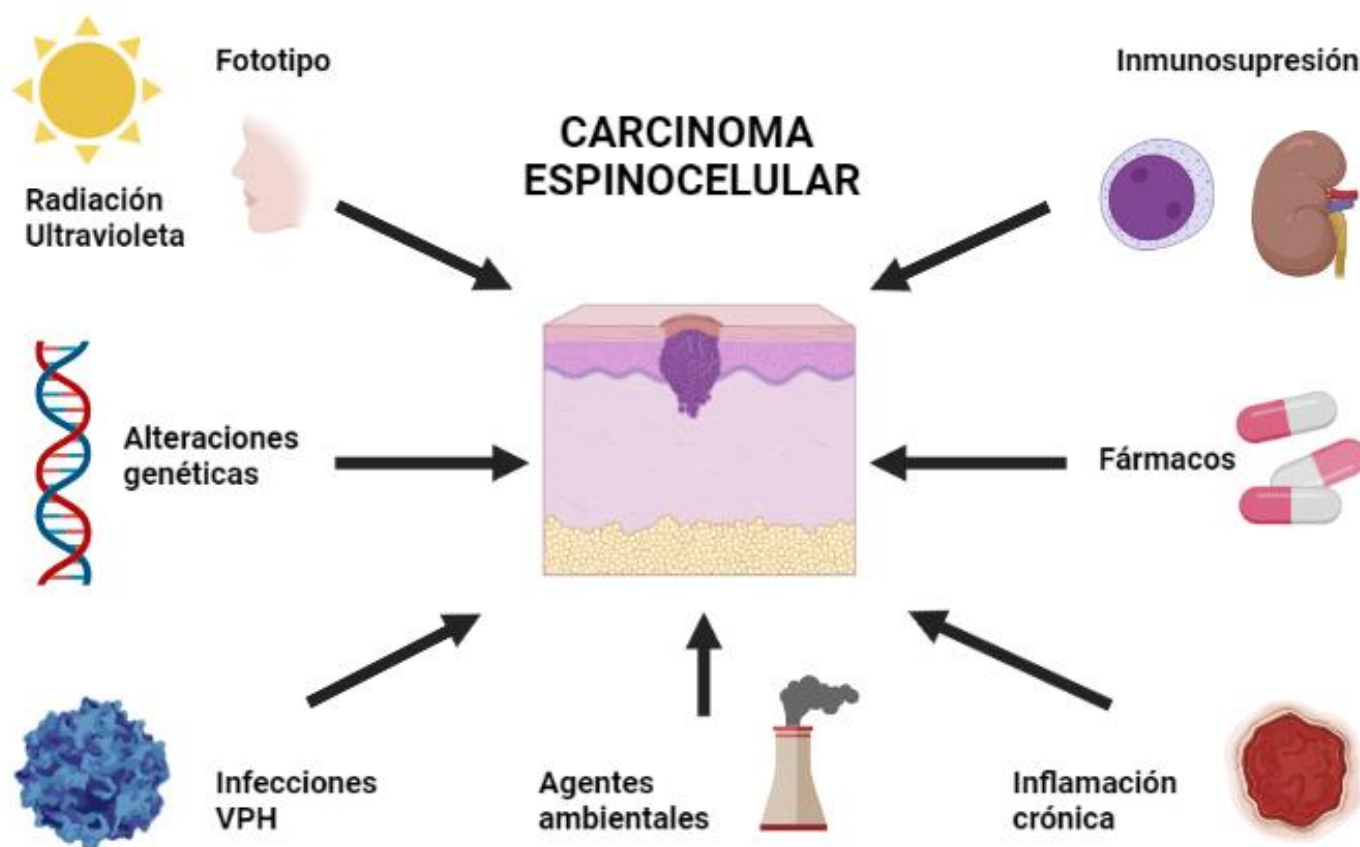


Figura 7. Factores de riesgo para el desarrollo de carcinoma espinocelular. Imagen elaborada con [biorender.com](https://www.biorender.com) (acceso el 29 de mayo 2022) y adaptada de Thai AA, Lim AM, Solomon BJ, Rischin D. Biology and Treatment Advances in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. Cancers (Basel). 2021 Nov 11;13(22):5645.

El CEC muestra una presentación clínica heterogénea en función de su localización, fototipo, tamaño y diferenciación celular (51,80). Generalmente afecta a zonas de fotoexposición crónica como la cabeza y el cuello, el dorso de las manos y los antebrazos, aunque también puede afectar a zonas acrales, tronco y genitales (81). En estadios iniciales suele presentarse como una lesión rosada con descamación superficial y cierto grado de induración que con el tiempo aumenta de tamaño y tiende a ulcerarse (80). El CEC muestra una

amplia variedad de subtipos histológicos con un comportamiento clínico variable que va desde lesiones indolentes a tumores con gran agresividad y potencial para la recurrencia local y metástasis (33,77). Entre las variantes clínicopatológicas descritas destacan:

- CEC in situ: También conocido como enfermedad de Bowen, se presenta como una mácula eritematosa, descamativa y bien delimitada que afecta predominantemente a zonas fotoexpuestas. Cuando se localiza en el pene recibe el nombre de eritroplasia de Queyrat y si lo hace como un foco de CEC in situ en una verruga genital se denomina papulosis bowenoide. A nivel histológico se caracteriza por la presencia de atipia en todo el espesor de la epidermis con apoptosis y frecuentes figuras de mitosis. En un 5% de los casos puede evolucionar a CEC invasivo (33,51,55,57) (Figura 8).
- Queratoacantoma: Aparece como una lesión de crecimiento rápido, morfología crateriforme y en ocasiones, involución espontánea (Figura 9). La presentación como lesión única es lo más frecuente. La histología suele evidenciar una lesión formada por queratinocitos bien diferenciados de citoplasma eosinófilo rodeados por un infiltrado inflamatorio con linfocitos y eosinófilos (33,51,77). Algunos autores lo consideran como un CEC y otros un tumor benigno o pseudomaligno. A pesar de que exista controversia sobre su naturaleza, se han reportado casos de queratoacantomas con metástasis e invasión perineural o vascular, por lo que se ha considerado como una lesión maligna en este trabajo (77,82,83).

- CEC invasivo: Su presentación varía en función de su localización y, sobre todo, del grado de diferenciación. Las lesiones bien diferenciadas se presentan como placas exofílicas, papilomatosas o descamativas, mientras que las lesiones pobremente diferenciadas muestran una consistencia blanda con tendencia a la ulceración y a la hemorragia. El dolor, la parestesia o la anestesia acompañante suelen ser signos de invasión perineural. A nivel histológico se caracteriza por un epitelio escamoso neoplásico que frecuentemente se rodea de una zona de queratosis actínica e invade en profundidad el espesor de la dermis (33,51,55) (Figura 10).
- Carcinoma verrugoso: Se presenta como una lesión exofílica escamosa con marcada papilomatosis que tiene a aparecer en adultos de mediana o avanzada edad. Se incluyen bajo esta denominación el *carcinoma cuniculatum* (localización palmoplantar), el *tumor de Buschke-Lówenstein* (condiloma acuminado gigante de los genitales) y la *papilomatosis oral florida* (mucosa oral). A nivel histológico se trata de una neoplasia maligna de bajo grado con atipia citológica mínima y borde invasivo infiltrante (33,51,77).
- Otros subtipos: Carcinoma de la piel de tipo linfopitelioma u otras variantes histológicas como el CEC sarcomatoide, acantolítico, adenoescamoso, desmoplásico, pigmentado o de células claras, entre otros (51,55,77,81).



Figura 8. Carcinoma espinocelular in situ.



Figura 9. Carcinoma espinocelular tipo queratoacantoma.



Figura 10. A. Carcinoma epidermoide invasivo bien diferenciado. B. Carcinoma epidermoide invasivo pobremente diferenciado.

El diagnóstico de sospecha se basa en la interpretación de la información clínica, considerando la apariencia, morfología, localización evolución de la lesión (84). Se recomienda además una exploración física completa, con

especial énfasis en la exploración de la superficie cutánea y la detección de adenopatías locorregionales (85,86). El diagnóstico siempre ha de confirmarse con la histología, pero existen diferentes técnicas que pueden utilizarse para aumentar la precisión diagnóstica y facilitar la caracterización in vivo del tumor (84,87). La dermatoscopia nos permite diferenciar los subtipos e incluso, predecir el grado de invasión tumoral (51,84,88) (Figura 11). Otras técnicas como la microscopía confocal de reflectancia o la ecografía de alta frecuencia también se han mostrado de utilidad (84).

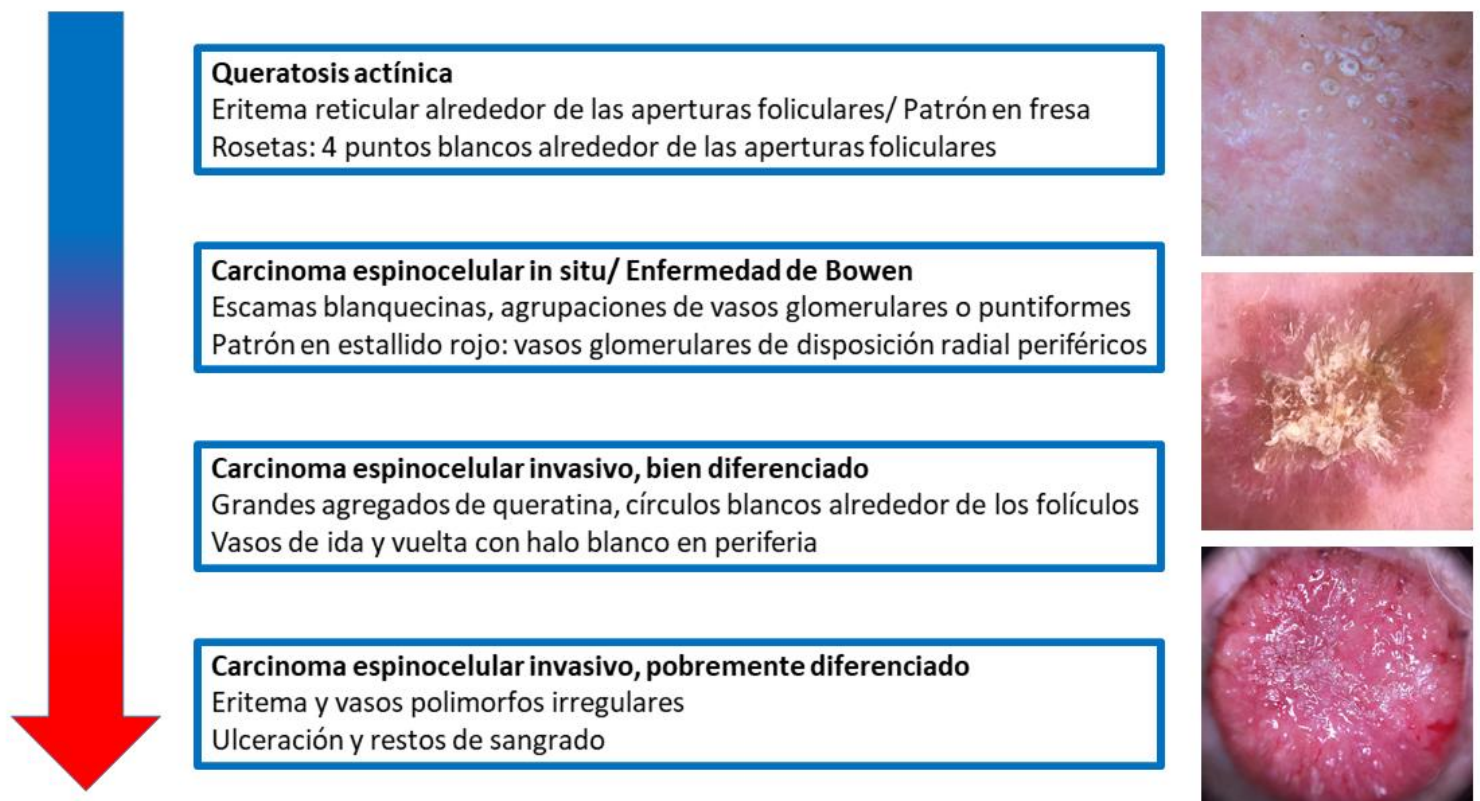


Figura 11. Características dermatoscópicas del modelo de progresión de queratosis actínica a carcinoma epidermoide in situ e invasivo. Basado en Combalia A, Carrera C. Squamous Cell Carcinoma: An Update on Diagnosis and Treatment. Dermatol Pract Concept. 2020 Jun 29;10(3):e2020066.

Tras el diagnóstico, en el CEC resulta especialmente relevante la evaluación del riesgo clínico. Un proceso que permite identificar aquellos tumores con alto riesgo de recurrencia local o metástasis en comparación con el resto y que tiene como objetivo garantizar el manejo terapéutico y el seguimiento adecuado de estos pacientes (89) (Tabla 2). La variabilidad en las características de cada clasificación refleja los resultados pronósticos de diferentes estudios clínicos. Sin embargo, el impacto real de cada factor individual en el riesgo global de muerte o recurrencia permanece sin aclarar y no existe consenso en el número de esos factores que definen un caso de riesgo elevado (80,86,89).

La cirugía es el tratamiento de elección. La mayoría de los CEC resecables se curan mediante extirpación convencional. Aunque existe cierta controversia, los márgenes de resección considerados como adecuados se han establecido entre los 4mm y los 10mm en función del autor y el riesgo de recurrencia del tumor (78,80,86). La cirugía de Mohs puede ser necesaria en lesiones de alto riesgo o en localizaciones anatómicas comprometidas. La radioterapia representa una opción como terapia primaria si existen contraindicaciones para la cirugía y debe ser siempre considerarse para el control locorregional de los pacientes con márgenes positivos después de la cirugía definitiva, tumores con invasión perineural u otras características de alto riesgo de recurrencia (74,78,86). La utilización de terapias sistémicas como la quimioterapia o la inmunoterapia quedan reservadas para el tratamiento de la enfermedad regional y a distancia.

Tabla 3. Estratificación del riesgo en el carcinoma espinocelular basado en el riesgo de recurrencia, metástasis y muerte por la enfermedad. Adaptado de: Schmults CD, Blitzblau R, Aasi SZ, et al. NCCN Guidelines® Insights: Squamous Cell Skin Cancer, Version 1.2022. J Natl Compr Canc Netw. 2021 Dec;19(12):1382-1394.

		Bajo riesgo	Alto riesgo	Muy alto riesgo
Historia clínica y exploración física	Localización, tamaño	Tronco y extremidades ≤2cm	Tronco y extremidades >2cm y ≤4cm ^q	Cualquier localización >4cm
	Bordes	Bien delimitados	Mal delimitados	
	Primario vs recurrencia	Primario	Recurrencia	
	Inmunosupresión	Ausente	Presente	
	Radioterapia	Ausente	Presente	
	Crecimiento rápido	Ausente	Presente	
	Síntomas neurológicos	Ausente	Presente	
Histológicos	Grado diferenciación	Bien/Moderadamente diferenciado		Pobrementemente diferenciado
	Acantolítico, adenoescamoso o metaplásico		Presente	Desmoplásico
	Profundidad	≤6mm y no invade grasa subcutánea		>6mm o invade grasa subcutánea
	Invasión perineural	Ausente	Presente	Presente ^c
	Afectación vascular o linfática	Ausente	Ausente	Presente

^q Cualquier tamaño en cabeza y cuello, manos, pies, pretibial y anogenital; ^c Células tumorales dentro de la vaina nerviosa de un nervio que se encuentra más profundo que la dermis o mide ≥0,1 mm

Al igual que el diagnóstico y tratamiento precoz son fundamentales para mejorar los resultados en salud, la prevención también desempeña un papel crucial en reducir la incidencia y mejorar el pronóstico de los pacientes con CEC (51). La exposición a la radiación ultravioleta de forma crónica y acumulativa (también en menor grado de forma intermitente o episódica) se ha relacionado con un incremento del riesgo de CEC (51). Estudios experimentales y prospectivos han evidenciado que el uso regular de fotoprotección puede reducir la aparición de CEC y de sus lesiones precursoras (60,87,90,91). Por otra parte, las campañas de salud pública con el objetivo de reducir la exposición e inducir cambios en el comportamiento de la población general también se han mostrado de utilidad en la reducción de la incidencia y los costes relacionados (87,92,93).

La formación del paciente también es clave en los casos de alto riesgo para la progresión o recurrencia (86). Las intervenciones educativas y las recomendaciones médicas aumentan la probabilidad de que los pacientes reconozcan los síntomas de alarma o se sometan a un examen completo de la piel con regularidad (86). La autovigilancia simultánea por parte de pacientes y familiares puede ser de utilidad adicional para detectar nuevos tumores primarios (79,94). Además, situaciones diferenciadas como la de los pacientes inmunodeprimidos o trasplantados requieren de medidas específicas que incluyen la educación y evaluación individual del riesgo, la modificación de la terapia inmunosupresora o el inicio de fármacos de quimioprevención, entre otros (86,87).

1.4. MELANOMA

El melanoma es la neoplasia que se origina de la transformación maligna de los melanocitos (95). Representa el 5% del total de cáncer cutáneo y es considerado la variante más agresiva, siendo responsable de la mayoría de muertes relacionadas con el cáncer cutáneo (96).

La tasa de incidencia de melanoma se ha incrementado en los últimos años en la mayoría de las poblaciones de origen europeo (97). Como consecuencia, ha pasado de ser un tumor infrecuente a principios del siglo 20 a convertirse en una neoplasia habitual con un impacto significativo en la salud pública (98–101). Aunque la mortalidad también se ha incrementado en los últimos años, diversos estudios sugieren que no lo ha hecho al mismo ritmo o de forma proporcional a la incidencia (99,102,103). Una posible explicación sería el incremento del diagnóstico de melanomas en estadios iniciales como consecuencia de las estrategias de detección temprana, mientras que el número de melanomas diagnosticados en estadios avanzados permanece constante. Sin embargo, existen trabajos que señalan un incremento del número global de melanomas (en todos los estadios) o incluso un incremento en la mortalidad en melanomas diagnosticados en estadios iniciales (<1mm frente a >4mm Breslow), lo que podría sugerir la implicación de factores adicionales (96,98,102,104).

El desarrollo de un melanoma es el resultado de interacciones complejas entre el genotipo, el fenotipo y el medio (101) (Figura 12). La exposición a la radiación ultravioleta es el principal factor de riesgo ambiental relacionado,

participando en al menos el 70% de los melanomas (96,102,105,106).

Concretamente, la exposición solar intermitente y las quemaduras como su marcador potencial se asocian a mayor riesgo (100,107). Esto probablemente se deba al menor contenido de melanina y la menor capacidad de reparación del ADN de la piel expuesta intermitentemente frente a la hiperplasia epidérmica y aumento de melanina de la piel expuesta habitualmente (97,108).

El riesgo de melanoma no sólo difiere en función del patrón de exposición solar, sino que también lo hace en virtud de la localización, edad y fototipo del paciente (108). Los melanomas de cabeza y cuello se han relacionado fundamentalmente con la exposición crónica y una edad avanzada al diagnóstico, mientras que los localizados en tronco o miembros parecen asociados a la exposición intermitente en pacientes jóvenes (108). La edad a la que ocurren las quemaduras también parece relevante, aunque su relación con el melanoma es difícil de evaluar. Tradicionalmente, la infancia se ha considerado como el momento de la vida en la que la radiación es más perjudicial. No obstante, existen estudios que han demostrado que las quemaduras solares aumentan el riesgo de manera independiente al momento de la vida en el que se producen (97,109,110). Especialmente prevalente y preocupante entre adolescentes y adultos jóvenes es la exposición a la radiación ultravioleta artificial a través de cabinas de bronceado. Una práctica que puede aumentar el riesgo de melanoma en un 41% o incluso multiplicarlo por 6 veces si se inicia antes de los 25 años (106,111,112). El bronceado artificial probablemente sea también la causa del incremento de la incidencia de melanoma en mujeres jóvenes (96,106,111). Sin embargo, el riesgo de padecer esta neoplasia es mayor en varones (excepto en <40 años que es más

frecuente en mujeres) y aumenta con la edad (a los 75 años V:M, 3:1) (100). Estas diferencias por género podrían deberse a diferentes comportamientos o hábitos relacionados con la exposición solar e independientemente de otros factores predictivos conocidos, representan un factor pronóstico en la incidencia y supervivencia del melanoma (96,113,114).

La respuesta fenotípica a la radiación ultravioleta también ejerce una considerable influencia (115). Los principales factores constitucionales relacionados con el desarrollo de esta neoplasia son la piel clara con incapacidad para broncearse, el número elevado de nevus y la presencia de nevus atípicos (99,116). Se ha establecido una relación inversa entre la predisposición al melanoma y el grado de pigmentación de la piel, siendo ésta hasta 10 veces superior en individuos de piel clara. El fototipo I (piel blanca, se quema siempre, no se broncea) muestra un RR de 2,09 (1,67-2,58) frente al fototipo IV (piel marrón, rara vez se quema y se broncea con facilidad) (97,100,107,117). Estas diferencias probablemente estén relacionadas con una mayor susceptibilidad a la radiación ultravioleta y expliquen, al menos parcialmente, las variaciones en la incidencia de melanoma entre las diferentes latitudes (118). Los nevus, proliferaciones benignas de melanocitos, son consideradas como marcadores de riesgo, medida subrogada de exposición solar y precursores de melanoma (109,119). Aunque la mayoría de melanomas aparecen de novo (70%), la presencia de un número elevado de nevus (>100) o de nevus atípicos (>5) se han evidenciado como factores de riesgo (108). Por otra parte, la presencia de un nevus congénito se asocia a un riesgo incrementado, con una tasa de transformación maligna entorno al 8% (106).

Al igual que con otros cánceres, la interacción sinérgica entre varios factores endógenos y exógenos precipita la oncogénesis en el melanoma cutáneo (117). Alrededor del 10% de los pacientes afectados tienen antecedentes familiares de melanoma (100). Aunque este hallazgo podría deberse a la coexistencia de factores ambientales, la presencia de una mutación subyacente hereditaria tiene un papel en la penetrancia del melanoma (97,117). Un ejemplo claro de esto es el mayor riesgo de neoplasias a edades más jóvenes y en zonas no fotoexpuestas en pacientes con antecedentes familiares de melanoma (96,120).

Si bien es cierto que la mayoría de alteraciones genéticas que presenta el melanoma tienden a ser adquiridas o fotoinducidas como la mutación BRAF, otras como la mutación en la línea germinal del gen del inhibidor de cinasa dependiente de ciclina 2A (CDKN2A) se han asociado a casos de melanoma familiar. Estas alteraciones son responsables de síndromes genéticos específicos, como el síndrome de nevus displásico donde los individuos tienen múltiples lunares fenotípicamente variables con alto riesgo de transformación maligna (112,117,119,121,122).

Otras alteraciones que se han visto relacionadas con el desarrollo de melanoma incluyen la inmunosupresión crónica, neoplasias hematológicas o durante la infancia, fármacos, alcohol, o alteraciones genéticas como el xeroderma pigmentoso, el síndrome de Lynch tipo II o el retinoblastoma, entre otros (96,99,100,123).

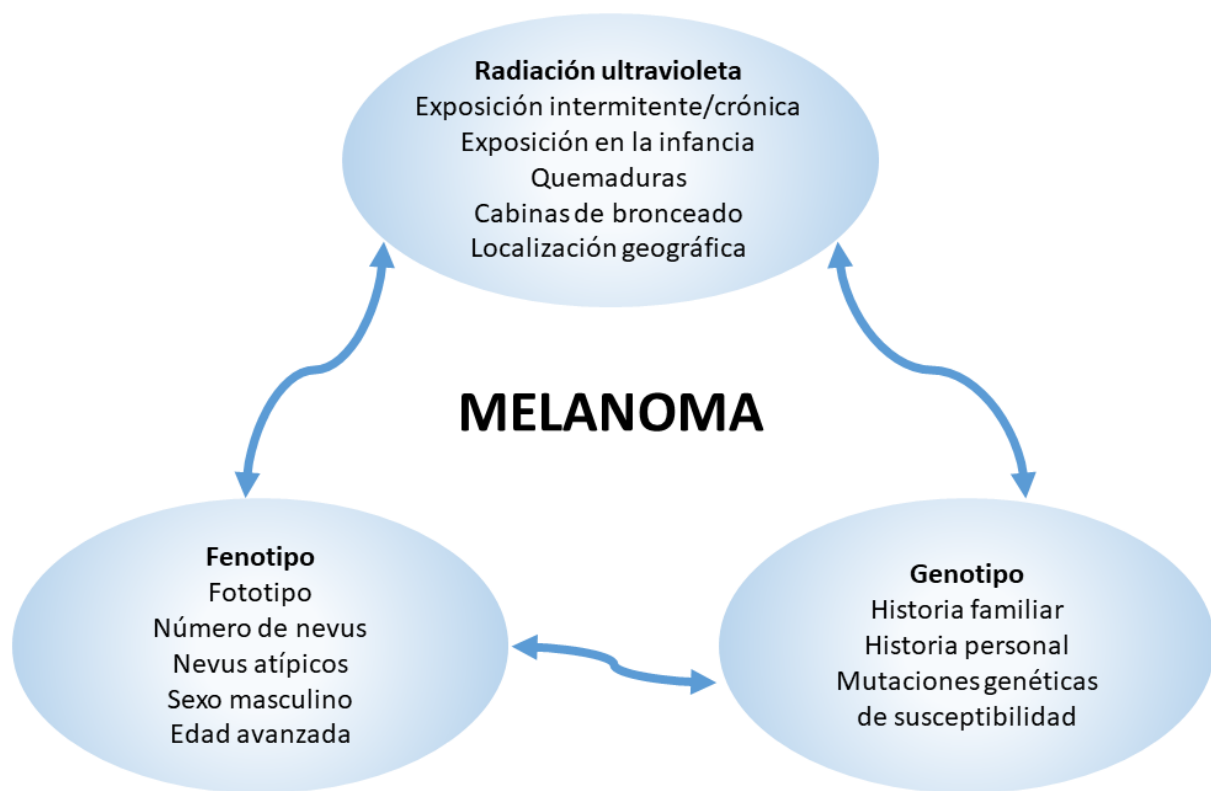


Figura 12. Principales factores implicados en la patogenia del melanoma. Adaptado de Moan J, Baturaite Z, Grigalavicius M, Juzeniene A. Cutaneous malignant melanoma incidence rates in Norway. Scand J Public Health. 2013 Jun;41(4):336-9.

La presentación clínica típica del melanoma es la de una lesión macular o nodular asimétrica, de bordes irregulares y variaciones en su coloración (124). La morfología, la localización y el patrón de crecimiento histológico de la lesión (horizontal o vertical) nos permiten clasificarlo en 4 subtipos clinicopatológicos principales:

- Melanoma de extensión superficial: Es el subtipo más frecuente de melanoma con aproximadamente el 70% de los casos y se relaciona con

la exposición solar intermitente (107,109). Presenta una fase de crecimiento radial larga antes de presentar crecimiento vertical, surgiendo de novo o sobre un nevus preexistente (Figura 13). Se localiza con más frecuencia en el tronco de los varones y en las piernas en mujeres como una lesión pigmentada irregular de >6mm y varias tonalidades (33,100,109). Histológicamente se presenta como una lesión asimétrica, mal delimitada con células epitelioides anidadas en la porción intraepidérmica y extensión pagetoide (109).



Figura 13. Melanoma de extensión superficial.

- Melanoma nodular: es el segundo tipo más frecuente de melanoma en la población caucásica con el 15% de los casos. Afecta con mayor frecuencia a varones y muestra predominio por localizaciones como el tronco la cabeza o el cuello (33,124). Las lesiones aumentan rápidamente de tamaño y a menudo son azules o negras, con ulceración y sangrado asociado (107,124) (Figura 14). Muestra una fase temprana

de crecimiento vertical con un importante componente invasivo dérmico, por lo que tiende a diagnosticarse en estadios más avanzados (100).



Figura 14. Melanoma nodular.

- Léntigo maligno melanoma: representa el 15% de los melanomas y a diferencia de los subtipos anteriores se correlaciona con el daño actínico crónico y la edad avanzada (100). Muestra predilección por la nariz y mejillas en las mujeres y el cuero cabelludo y las orejas en los varones (124,125). Generalmente se presenta como una lesión pigmentada plana que evoluciona durante décadas hasta hacerse palpable e invadir la dermis en profundidad (100). La anatomía patológica muestra una hiperplasia lentiginosa con melanocitos atípicos que muestran extensión pagetoide y se distribuyen por el epitelio de los anejos (33,109).
- Melanoma lentiginoso acral: representa un 5% del total de los casos. Aunque presenta la misma incidencia en todas las razas, constituye la

forma más frecuente en individuos de raza negra, asiática e hispana (98,100,124). Predomina en mujeres y se caracteriza por afectar a piel glabra, principalmente a palmas, plantas y a la zona subungueal (109). Cuando asienta en la piel manifiesta como una mácula asimétrica con múltiples colores y bordes irregulares, mientras que en la zona ungueal lo hace como una melanoniquia longitudinal que habitualmente se extiende al hipo o eponiquio. Histológicamente muestra a menudo una proliferación de melanocitos atípicos en la capa basal de una epidermis hiperplásica (33,109).

- Otros subtipos menos frecuentes de melanoma cutáneo incluyen el melanoma amelanótico, el melanoma de mucosas, el melanoma desmoplásico, el melanoma dérmico primario, entre otros (33,126).

El reconocimiento clínico precoz es fundamental para el tratamiento de esta neoplasia (109). Aunque muchas lesiones son asintomáticas y son detectadas de forma incidental durante una exploración rutinaria, los pacientes pueden describir prurito, sangrado o molestias en una lesión pigmentada preexistente (118,127). Para que los profesionales de la salud y el público en general reconociesen la presentación clínica del melanoma, Friedman et al desarrollaron en 1985 la regla “ABCD” para la evaluación de lesiones pigmentadas (128). Posteriormente, la letra “E” fue añadida como criterio adicional importante para diferenciar el melanoma de las lesiones pigmentadas benignas (98,129). El acrónimo “ABCDE” significa **A**simetría, irregularidad de los **B**ordes, variaciones de **C**olor, **D**íámetro > 6 mm y **E**volución (cambio en el tiempo) (Figura 15). Otras claves para el diagnóstico como el signo del “patito

feo” (diferencias morfológicas entre una lesión solitaria y llamativa y los nevus circundantes), el signo de “caperucita roja” (eritema o inflamación alrededor de un melanoma cutáneo) o la regla “EFG” (lesión Elevada, Firme o que crece “Growing”) también se han mostrado de utilidad (130–133).

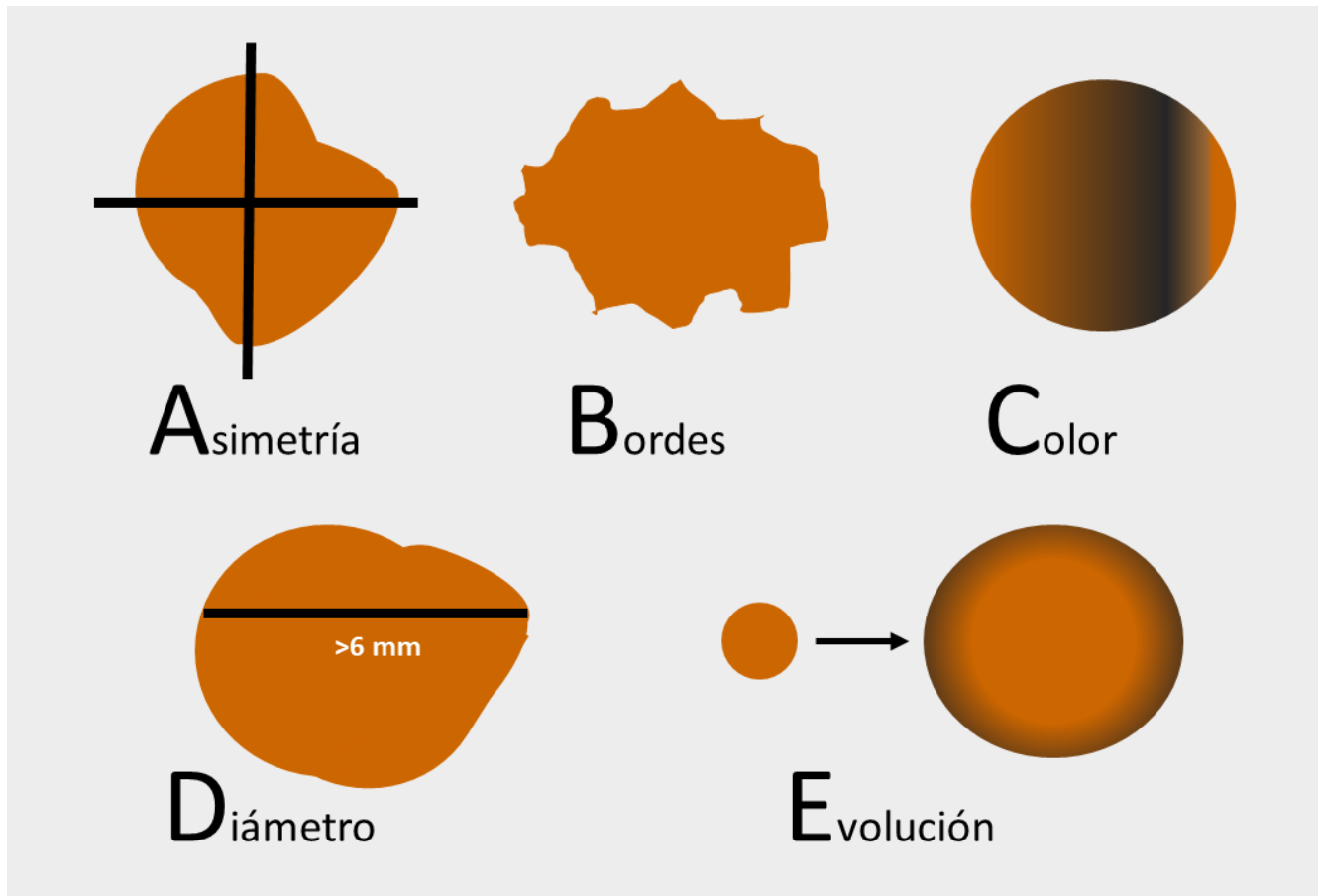


Figura 15. Criterios ABCD para la detección del melanoma. Adaptado de American Academy of Dermatology Ad Hoc Task Force for the ABCDEs of Melanoma, Tsao H, Olazagasti JM, Cordero KM, et al. Early detection of melanoma: reviewing the ABCDEs. J Am Acad Dermatol. 2015 Apr;72(4):717-23.

Las lesiones de alto riesgo en muchos casos se detectan y diagnostican inicialmente mediante inspección visual debido a su pigmentación prominente y patrón morfológico. Sin embargo, algunas técnicas de apoyo han demostrado

aumentar considerablemente la precisión diagnóstica (95,116). La más importante es la dermatoscopia que puede aumentar la sensibilidad de ojo desnudo del 70 a más del 90% para la detección de un melanoma (116). Los patrones dermatoscópicos más frecuentes en el melanoma son el multicomponente (≥ 3 estructuras dermatoscópicas), el patrón de estallido de estrellas y el patrón inespecífico. Además, la presencia de alguna de estas estructuras debe hacernos sospechar del diagnóstico de melanoma: retículo atípico, pseudópodos, puntos o glóbulos atípicos, vascularización irregular, estructuras de regresión o velo azul blanquecino (33,100). Otras técnicas como la microscopia confocal de reflectancia también se han mostrado de utilidad (116).

Toda lesión pigmentada sospechosa de ser extirpada para su confirmación histológica, preferiblemente con 1-3mm de margen (134). Tras el diagnóstico, el estadiaje del tumor (principalmente el índice de Breslow o espesor tumoral) es fundamental para la evaluación del pronóstico y la toma de decisiones clínicas (118). Cerca del 80% de los melanomas diagnosticados se encuentran en los estadios 0, I ó II (enfermedad localizada) y únicamente requieren tratamiento con cirugía (118,134). En los casos de enfermedad avanzada el abordaje debe ser multidisciplinar, basado siempre en las características clínicopatológicas de cada caso.

El tratamiento pormenorizado del melanoma excede el ámbito de este trabajo, pero se ha resumido de forma breve en la figura 16.

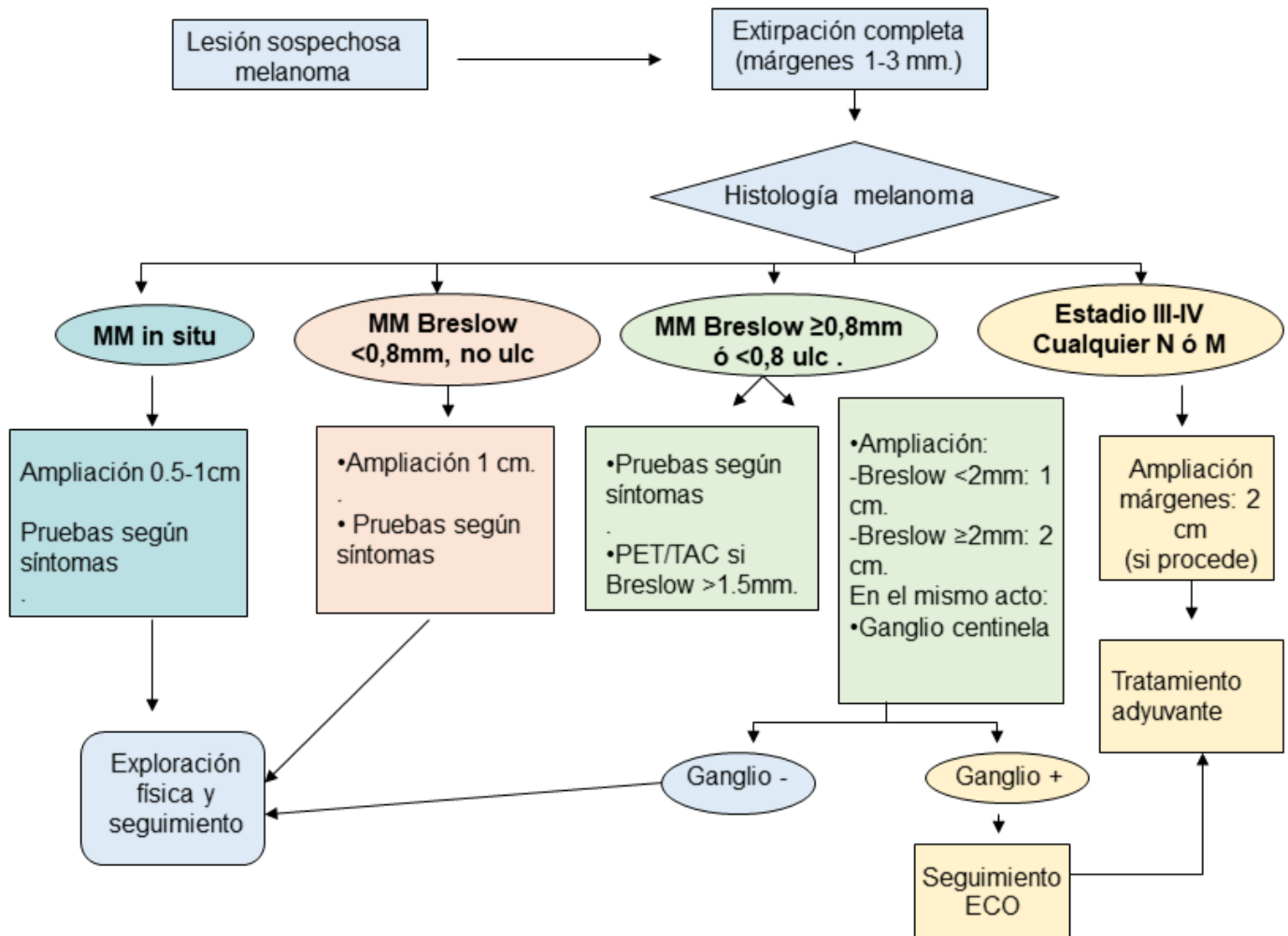


Figura 16. Algoritmo manejo inicial paciente diagnosticado de melanoma. Adaptado de National Comprehensive Cancer Network. Melanoma Cutaneous (Version 3.2022) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf. Último acceso el 5 de Junio de 2022. M: afectación metastásica confirmada; MM: melanoma; N: afectación ganglionar confirmada; PET: tomografía emisión de positrones; TAC: tomografía axial computerizada.

El incremento de la incidencia de melanoma en los últimos años lo sitúa como un importante problema de salud pública (109). Sin embargo, a diferencia de otros tumores, el melanoma puede detectarse precozmente gracias a su visibilidad externa y factores de riesgo bien documentados (101,135). Es necesario intervenir para evitar las quemaduras solares, la exposición solar sin usar fotoprotector o el uso de cabinas de bronceado, así como identificar y romper las barreras para la detección de lesiones sospechosas. (112,136). Ante la ausencia de evidencia suficiente para recomendar el screening en la población general, la labor de detección de lesiones tempranas depende en gran medida de la autoevaluación de los pacientes y de los médicos de atención primaria (109,135). La autoexploración es en muchos casos un método de detección simple, conveniente y rentable (136). Sin embargo, en ocasiones puede ser altamente ineficiente y corre el riesgo de retrasar el diagnóstico de melanoma (106,109). Por este motivo, es importante formar a los pacientes de riesgo sobre el autoexamen de la piel e implementar campañas de formación de los médicos generales y otros profesionales sanitarios que permitan la identificación de lesiones sospechosas e incidan en la importancia de una revisión dermatológica completa (101,112). Son estos esfuerzos centrados en la detección de lesiones en estadios precoces los que permitirán reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas con el melanoma (107).

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El cáncer cutáneo se ha convertido en un problema de salud global. A pesar de numerosas iniciativas para la prevención y las estrategias de concienciación en la población general, la incidencia del cáncer de piel continúa aumentando (137,138). En las últimas décadas, el carcinoma basocelular, el carcinoma espinocelular y el melanoma han alcanzado características de epidemia, con un mayor número de casos anuales que el conjunto de los cánceres de pulmón, colon, mama y próstata (139).

La detección y tratamiento precoz del cáncer cutáneo se han relacionado con una disminución de la morbilidad y de los costes asociados al tratamiento de la enfermedad avanzada. Sin embargo, las estrategias de prevención basadas en el screening poblacional (centradas especialmente en el melanoma) no han demostrado disminuir la mortalidad y morbilidad relacionada con el cáncer cutáneo (138–140). En ausencia de una recomendación clara para el cribado, la inspección visual y la historia clínica de cambio siguen siendo claves en la detección de las neoplasias cutáneas (140).

Existe una evidencia clara de que la exploración de la superficie de la piel, tanto por un médico como por el propio paciente, es efectiva para el diagnóstico del cáncer cutáneo (141,142). Sin embargo, son pocos los estudios que se han centrado en evaluar cómo llegan los pacientes a detectar estas lesiones o quiénes son los principales implicados en el diagnóstico de su enfermedad (143). El motivo del primer encuentro con el sistema de salud del paciente con cáncer cutáneo podría servir como un medio para determinar

dónde centrar los esfuerzos específicos para mejorar los resultados de nuestras intervenciones (144).

A pesar de la importancia de la detección temprana del cáncer cutáneo, el número de estudios que se centran en quién sospecha o detecta una lesión maligna es muy limitado (145). Conocer cómo y quién identifica por primera vez lesiones tumorales cutáneas, así como los factores implicados en su detección podría ser útil para orientar de forma adecuada futuras campañas de prevención.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

- Describir quiénes son los principales implicados en identificar por primera vez un cáncer cutáneo en la población general.
- Estudiar si existen diferencias entre el tipo de cáncer cutáneo y los factores relacionados con su detección.
- Estudiar qué factores se relacionan con la detección del cáncer cutáneo por el propio paciente, su entorno o por los distintos especialistas del sistema de salud.
- Caracterizar los factores asociados a la detección incidental del cáncer cutáneo y el consiguiente retraso diagnóstico en los tumores cutáneos.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se llevó a cabo un estudio descriptivo de corte transversal con un reclutamiento consecutivo que incluyó pacientes con un diagnóstico histológico confirmado de cáncer cutáneo (CBC, CEC o melanoma) procedentes de tres hospitales de la Comunidad de Madrid. Con el fin de representar mejor los recursos existentes para el diagnóstico del cáncer de piel en España, se incluyeron 2 hospitales de gestión pública directa que atienden a los pacientes derivados de los centros de atención primaria (Hospital Universitario Clínico San Carlos y Hospital Universitario Infanta Cristina) y un hospital que atiende a los pacientes con un seguro de salud privado, sin necesidad de una derivación externa (Hospital MD Anderson Cancer Center). La recogida de datos se extendió desde el 1 de junio de 2020 al 15 de mayo de 2022, incluyendo datos epidemiológicos y clínicos de cada uno de los participantes.

4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 18 años de edad
- Diagnóstico de cáncer cutáneo (melanoma, carcinoma basocelular o carcinoma espinocelular) confirmado histológicamente.

4.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con deterioro cognitivo, de memoria, sensorial grave o cualquier otra condición que les impidiese advertir la presencia de un tumor cutáneo.
- Pacientes con condiciones genéticas conocidas que predispongan al desarrollo de neoplasias cutáneas.
- En el caso de que el paciente se presente con más de una lesión cutánea maligna en el momento de la consulta, se considerará únicamente la lesión que motivó la misma. Si se detectara más de una lesión de forma incidental se considerará únicamente la primera en identificarse. Se intenta con este criterio evitar duplicidades en las características de los pacientes que puedan introducir sesgos en el estudio.

4.4. OBTENCIÓN DE LOS DATOS

El reclutamiento de los pacientes se realizó desde las consultas externas de los servicios de Dermatología, indicados en los apartados previos correspondientes. El personal facultativo responsable de recopilar los casos proporcionaba consultas de dermatología general y realizaba un examen físico en función del motivo de consulta de cada paciente, el cual podría haber variado según el investigador, la edad o antecedentes personales del mismo,

pero sin que el protocolo exigiera realizar una exploración completa de todos los sujetos.

Se llevó a cabo una adecuada anonimización de los datos para evitar quiebras en la confidencialidad, asignando a cada participante mediante un código alfanumérico, cuyas letras fueron diferentes para cada uno de los hospitales (HCSC-####, MDAN-####, HUIC-####). Se recogió el consentimiento informado por escrito de todos los participantes.

4.5. ESTUDIO DESCRIPTIVO GLOBAL

Factores relacionados con la detección del cáncer cutáneo por el propio paciente, su entorno o por los distintos especialistas del sistema de salud.

Datos epidemiológicos:

- Edad (expresada en años)
- Sexo:
 - a) Varón (0)
 - b) Mujer (1)
- Nivel de estudios:
 - a) Sin estudios (0)
 - b) Educación Primaria o equivalente (1)
 - c) Educación Secundaria, Bachillerato o equivalente (2)
 - d) Estudios superiores de formación profesional o universitaria (3)

- Estado civil:

a) Soltero/a (0)

b) Casado/a o en pareja (1)

d) Viudo/a o divorciado/a (2)

- Situación laboral:

a) Estudiante o Desempleado (0)

c) En Activo (1)

d) Jubilado (2)

- Vive solo:

a) No (0)

b) Sí (1)

- Fototipo cutáneo (según clasificación de Fitzpatrick) (33,146):

- 1 (I) = Piel blanca. Siempre se quema, nunca se broncea.
- 2(II) = Piel blanca. Se quema con facilidad, se broncea con dificultad.
- 3 (III) = Piel beige. Se quema levemente, se broncea gradualmente.
- 4 (IV) = Piel marrón. Se broncea con facilidad, rara vez se quema.
- 5 (V) = Piel marrón oscura. Muy rara vez se quema, se broncea con mucha facilidad.
- 6 (VI) = Piel negra. Nunca se quema, se broncea con mucha facilidad.

- Quién detectó la lesión:

a) El paciente (0)

b) Familiares y allegados (1)

c) Su Médico de Atención Primaria (2)

d) Dermatólogo (3)

e) Otros profesionales de la salud (4)

- Antecedentes familiares de cáncer cutáneo en primer o segundo grado

(cualquier tipo):

a) No (0)

b) Sí (1)

- Antecedentes personales de cáncer cutáneo (cualquier tipo):

a) No (0)

b) Sí (1)

- Quemaduras solares o fotoexposición solar continuada:

a) No (0)

b) Sí (1)

- Inmunosuprimido (trasplantado, a tratamiento inmunosupresor u otras condiciones relacionadas:

a) No (0)

b) Sí (1)

Datos clínicos:

- Tipo de tumor:

a) Melanoma (0)

b) Carcinoma basocelular (1)

c) Carcinoma espinocelular (2)

- Diámetro eje mayor del tumor (en mm).

- Localización:

- a) Facial (0)
- b) Cuero cabelludo (no facial) y cuello (1)
- c) Tronco anterior (2)
- d) Tronco posterior (3)
- e) Miembros superiores (4)
- f) Miembros inferiores (5)

- Tiempo evolución (meses)

- La lesión es detectada incidentalmente:

- a) No (0)
- b) Sí (1). Se consideraron incidentales todas las lesiones que no fuesen el motivo de consulta principal, así como los tumores diagnosticados por otros profesionales sanitarios (médico de cabecera, otros especialistas, personal de enfermería) durante una consulta sanitaria realizada por otro motivo, siempre que no fueran detectados previamente por el paciente.

- Síntomas asociados:

- a) No (0)
- b) Aumento tamaño (1)
- c) Prurito u otras molestias locales (2)
- d) Sangrado (3)
- e) Aparición reciente (4)

- Más de un síntoma asociado:

- a) No (0)
- b) Sí (1)

4.6. ASOCIACIONES ENTRE VARIABLES

- Tipo de cáncer cutáneo y características clínico-epidemiológicas. Para este análisis, sólo se pretende establecer diferencias entre las características demográficas (edad, sexo y fototipo) y las características clínicas de los diferentes tumores.
- Quién detecta la lesión y características clínico-epidemiológicas.
- Cáncer cutáneo incidental. Factores asociados y modelo predictivo.

4.7. ANÁLISIS ESTADISTICO

El tamaño muestral se calculó tomando como referencia la tasa de incidencia anual más elevada de cáncer cutáneo en distintas poblaciones del continente europeo:

- Carcinoma basocelular (Reino Unido): 201,7 casos/100.000 habitantes (147)
- Carcinoma epidermoide (Europa): 96 casos/100.000 habitantes (64).
- Melanoma (Europa): 24,2 casos/100.000 habitantes año (148).

Bajo este supuesto, se estimó que con una precisión de 0,5%, en una población de 500.000, el tamaño muestral mínimo necesario era de 550 pacientes (344 pacientes con carcinoma basocelular, 164 pacientes con carcinoma espinocelular y 42 pacientes con melanoma) (Tabla 3).

Tabla 4. Estimación poblacional.

Tipo de tumor	Melanoma	CBC	CEC
Nivel de confianza	0,95		
Población de referencia	500.000		
Estimación de la proporción en la población	24,2	201,7	96
Precisión de la estimación para el IC seleccionado	0,005		
Proporción estimada de reposiciones necesarias	0,1		
Estimación poblacional	42	344	164
Total	550		

CBC: carcinoma basocelular; CEC: carcinoma espinocelular; IC: intervalo de confianza

Los datos fueron analizados mediante el programa SPSS versión 23.0 (Chicago, Illinois, EEUU) y SPSS modeler versión 18.0 (SPSS, Chicago, Illinois, EEUU). El análisis descriptivo se realizó mediante la distribución de frecuencias para las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas, una vez comprobada la distribución no normal de los datos mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, se utilizó la mediana y el rango intercuartílico. Con respecto al análisis univariante, se empleó el test de Chi-cuadrado para evaluar las diferencias entre las variables cualitativas y, pruebas no paramétricas para evaluar las diferencias entre la puntuación de la edad, el diámetro en el eje mayor y el resto de variables recogidas. Si las variables a comparar se constituían de dos categorías se utilizó el test de Mann-Whitney y si eran más de dos categorías, el test de Kruskal-Wallis.

Se realizó una regresión logística multinomial para evaluar los factores predictores para la detección de una lesión maligna por el paciente o sus familiares, tomando como referencia la comparación con los profesionales de la

salud. Se incluyeron en el modelo las variables que se asociaron significativamente con el resultado ($p < 0,05$). La adecuación del modelo se evaluó mediante las pruebas de la Bondad del ajuste y razón de verosimilitud. Para el cáncer cutáneo incidental, la asociación entre la forma de detección de las variables de estudio se analizó inicialmente mediante análisis univariante. Todas las variables asociadas de forma significativa con la detección incidental de un cáncer cutáneo en el análisis univariante se incluyeron en un modelo de regresión logística binaria cuyo rendimiento se evaluó por el área bajo la curva operativa del receptor (ROC). También se utilizó el algoritmo CHAID (Detección automática de interacciones mediante Chi-cuadrado) en su modalidad exhaustiva para evaluar la interacción de las características más relevantes del protocolo con la detección incidental de cáncer de piel. Se seleccionó esta forma de análisis debido a sus ventajas inherentes sobre los enfoques estadísticos tradicionales, al tratarse de una técnica de árbol de clasificación en la que la variable más influyente divide toda la muestra en 2 o más subgrupos, que posteriormente se dividen en cada paso hasta que no existen factores de riesgo más significativos (149–151). Los nodos “padre” e “hijo” mínimos se determinaron en 60 y 40, respectivamente, para superar la regla de parada y limitar el crecimiento del árbol (152). Se realizó una curva ROC a partir de la probabilidad predictiva y se calculó el área bajo la curva (AUC). Se consideró el nivel de significación estadística como un valor $p < 0,05$ para todos los análisis.

4.8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio no supuso ningún perjuicio para el paciente. Tampoco supuso ningún riesgo para mujeres en edad fértil.

Dado que el estudio no recoge datos que evalúen medicamentos, no fue necesaria la clasificación por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) conforme a lo expresado en la Orden SAS/3470/2009.

El protocolo fue evaluado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Clínico San Carlos con un dictamen favorable (C.I. 20/141-E) (Anexo B).

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes (Anexo D).

El estudio cumplió con la Declaración de Helsinki y con la LEY 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. Se respetó la voluntad del paciente y sus derechos asistenciales conforme a la LEY 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Puesto que se empleó en el estudio la historia clínica del paciente, se hizo en las condiciones recogidas en la Ley 3/2005, del 7 de marzo, de la modificación de la Ley 3/2001, del 28 de mayo, reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes.

4.9. LIMITACIONES

- El estudio se ha realizado en un área geográfica determinada, lo que puede suponer que los resultados no sean generalizables a otros entornos o instituciones.
- El estudio se desarrolló de acuerdo a la práctica clínica habitual. Los pacientes podrían haber solicitado específicamente un examen de la piel de todo el cuerpo en el momento de la visita, limitando la influencia de los proveedores en la decisión de realizar este examen (153).
- Puede existir cierto sesgo de memoria por parte de los pacientes a la hora de referir la existencia de diferentes síntomas o el tiempo transcurrido desde la detección, especialmente en los casos asintomáticos donde es difícil determinar parámetros clínicos como el inicio de la lesión o el tiempo de evolución.
- Si un paciente presentaba 2 cánceres de piel catalogados como incidentales en el momento de la consulta, el estudio incluyó sólo el primero detectado. Esto puede introducir algún sesgo en cuanto a los patrones de exploración entre los diferentes dermatólogos y la localización del primer tumor diagnosticado.
- Se incluyeron pacientes durante la pandemia de COVID-19, lo que podría haber retrasado o disminuido la detección de cáncer de piel, especialmente de naturaleza incidental, debido a una tendencia negativa por parte de los pacientes para la realización de consultas por

preocupaciones no malignas o exámenes preventivos durante este período.

- El análisis de la morbilidad y mortalidad subsiguientes a la detección del cáncer cutáneo se encuentra fuera del alcance de este estudio.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

De los 1035 potenciales participantes, se incluyeron un total de 1000 pacientes con cáncer cutáneo (35 fueron excluidos por respuestas incompletas). A continuación, se describen las diferentes características observadas.

5.1.1. Datos epidemiológicos

5.1.1.1. Distribución por edad y sexo

Del total de la muestra, el 50,3% (n=503) de los pacientes fueron varones y el 49,7% mujeres (n=497). La edad media fue de 70,8 años (desviación típica 14,5 años) y la mediana de 74 años, situándose el rango de edad entre los 24 del paciente más joven y los 103 del paciente de mayor edad. El 25% de los pacientes eran menores de 61 años y otro 25% eran mayores de 82 años en el momento del diagnóstico (Tabla 5 y Figura 17).

Tabla 5. Distribución de la edad de los participantes.

		Edad (años)
Media		70,8
Mediana		74
Desviación típica		14,5
Rango (Mínimo; Máximo)		79 (24; 103)
Percentiles	25	61
	75	82

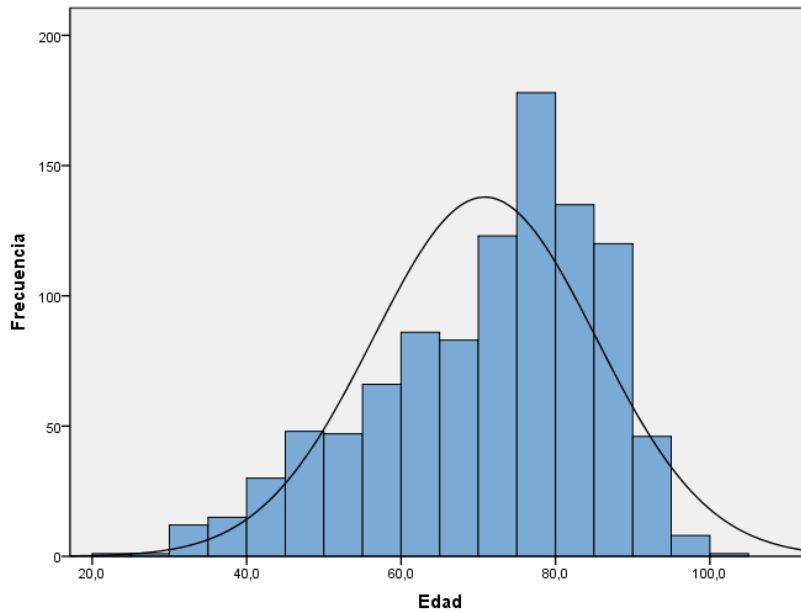


Figura 17. Distribución de la población a estudio en función de la edad

5.1.1.2. Nivel de estudios, situación laboral, estado civil y de convivencia

El 35,5 % (n=355) de los pacientes tenía estudios superiores, mientras que un 9% (n=90) no había recibido ningún tipo de educación. La mayoría de los pacientes estaba jubilado (68,3%, n=683). Con respecto al estado civil, el 59,9% de los pacientes estaba casado, frente al 40,1% (n=401) que estaba soltero, separado o divorciado. El 28,1% de los participantes vivían en situación de soledad (Tabla 6).

5.1.1.3. Fototipo cutáneo

Un 47,7% (n=477) de los pacientes tenían un fototipo II y un 33,3% (n=333) un fototipo III. Ninguno de los pacientes incluidos en el estudio presentó el fototipo VI (Tabla 6).

5.1.1.4. Antecedentes de quemaduras por exposición solar

Del total de pacientes, un 56,5% (n=565) referían antecedentes de quemaduras solares, frente al 43,5% (n=435), que decían no haberlas presentado (Tabla 6).

5.1.1.5. Antecedentes familiares y personales de cáncer cutáneo

El 41% (n=410) de los pacientes referían tener familiares de primer o segundo grado de parentesco diagnosticados de cualquier tipo de cáncer cutáneo. Un 59% (n=590) no refería ninguno de estos antecedentes. El 56% (n=560) de los participantes refirió antecedentes personales de cáncer cutáneo de algún tipo, a diferencia del 44% (n=440) que no tenían antecedentes de cáncer cutáneo de ninguna clase (Tabla 6).

5.1.1.6. Inmunosupresión

Del total de pacientes, el 10% (n=100) mostró algún grado de inmunosupresión, incluyendo el trasplante de órgano sólido o de precursores hematopoyéticos, el tratamiento inmunosupresor u otras condiciones relacionadas (Tabla 6).

5.1.1.7. Principal responsable de la detección de la lesión

La persona que detectó la lesión con mayor frecuencia fue el propio paciente (45,1%, n=451), seguido por el dermatólogo (26,9%, n=269), familiares o

allegados (13,7%, n=137), otros profesionales de la salud (7,7%, n=77) y su médico de atención primaria (6,6%, n=66) (Tabla 6).

Tabla 6. Características epidemiológicas de los pacientes.

Nivel de estudios	Sin estudios	90 (9)
	Educación Primaria	254 (25,4)
	Educación secundaria	301 (30,1)
	Estudios superiores	355 (35,5)
Situación laboral	Estudiante o desempleado	95 (9,5)
	En activo	222 (22,2)
	Jubilado/a	683 (68,3)
Estado civil	Soltero	114 (11,4)
	Casado o en pareja	599 (59,9)
	Viudo o divorciado	287 (28,7)
Vive solo	Sí	281 (28,1)
	No	719 (71,9)
Fototipo	I	87 (8,7)
	II	477 (47,7)
	III	333 (33,3)
	IV	93 (9,3)
	V	10 (1)
Quemaduras solares	Sí	565 (56,6)
	No	435 (43,5)
Antecedentes familiares de cáncer cutáneo	Sí	410 (41)
	No	590 (59)
Antecedentes personales de cáncer cutáneo	Sí	566 (56,6)
	No	434 (43,4)
Inmunosupresión	Sí	100 (10)
	No	900 (90)

Principal responsable de la detección	El paciente	451 (45,1)
	Familiares o allegados	137 (13,7)
	Médico de atención primaria	66 (6,6)
	Dermatólogo	269 (26,9)
	Otros profesionales de la salud	77 (7,7)

5.1.2. Datos clínicos

5.1.2.1. Tipo de tumor

Se incluyeron un total de 685 pacientes con CBC (68,5%), 232 pacientes con CEC (23,2%) y 83 pacientes con melanoma (8,3%). (Figura 18).

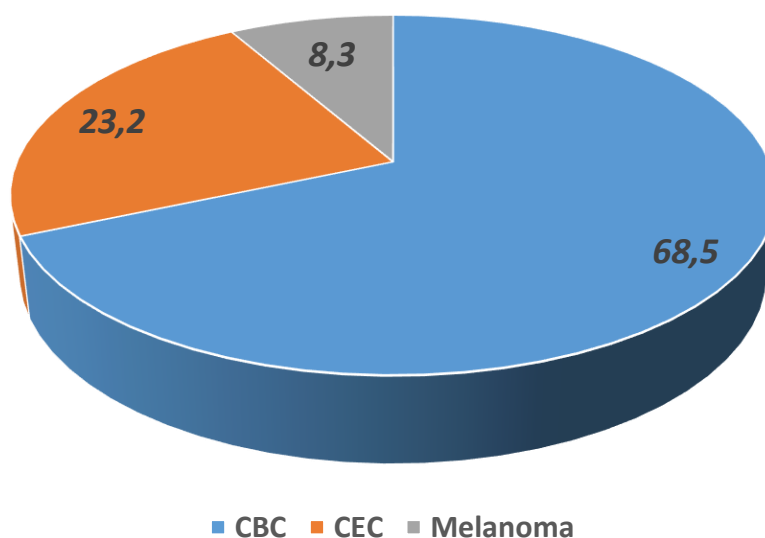


Figura 18. Distribución de las lesiones en función del diagnóstico.

5.1.2.2. Tamaño de la lesión

La mediana de la medición del eje largo del tumor en la presentación fue de 10mm [RI= 8 (6,14)].

Tabla 7. Diámetro en el eje mayor de las diferentes lesiones incluidas.

		Diámetro eje largo (mm)
Media		10,98
Mediana		10
Desviación típica		8,94
Mínimo		2
Máximo		170
Percentiles	25	6
	75	14

5.1.2.3. Localización de la lesión

Por áreas anatómicas, la localización más frecuente de los tumores fue la cara (45,9%; n=459), seguida de la localización cuero cabelludo/cuello (14,6%; n=146) y el tronco posterior (14,2%; n=142) (Figura 19).

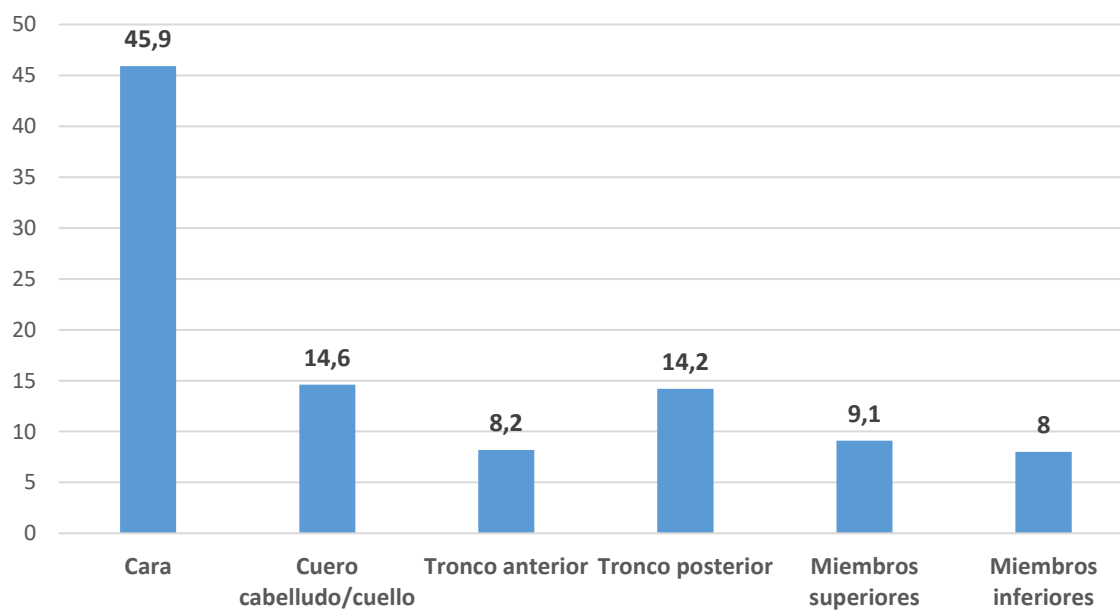


Figura 19. Localización del tumor.

5.1.2.4. Tiempo de evolución

Con respecto al tiempo de evolución de la lesión, en el 22,1% de los casos (n=221) fue desconocido. La mediana del tiempo de evolución para los casos en que se conocía fue de 32 semanas [RI (24,52)]. En la tabla 8 se representa el tiempo de evolución de los tumores incluidos.

Tabla 8. Tiempo de evolución de las diferentes lesiones incluidas.

Tiempo de evolución	N (%)
Desconocido	221 (22,1)
≤25 semanas	296 (29,6)
26-50 semanas	234 (23,4)
>50 semanas	248 (24,8)

5.1.2.5. Lesiones detectadas incidentalmente

El 32,5% de las lesiones (n=325) fueron detectadas de forma incidental.

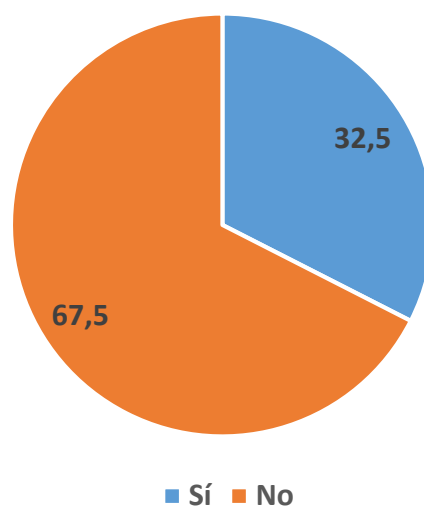


Figura 20. Detección incidental

5.1.2.6. Síntomas asociados.

El 33,6% de las lesiones no mostraron sintomatología asociada (n=336). Entre los síntomas principalmente referidos, el aumento de tamaño fue el más frecuente (22,7%, n=227), seguido del prurito o las molestias locales, el sangrado y la aparición reciente. El 18,9% de los pacientes referían más de un síntoma relacionado (Tabla 9).

Tabla 9. Síntomas asociados.

Síntoma principal		N (%)
Aparición reciente		116 (11,6)
Aumento tamaño		227 (22,7)
Prurito u otras molestias locales		196 (19,6)
Sangrado		125 (12,5)
Asintomático		336 (33,6)
>1 síntoma asociado	Sí	189 (18,9)
	No	811 (81,1)

5.2. ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE VARIABLES

5.2.1. Tipo de cáncer cutáneo y características clínico-epidemiológicas

La mediana de edad al diagnóstico fue superior en los pacientes con CEC [79; RI (70,87)], en comparación con los pacientes con CBC [73; RI (59,80)] y melanoma [67; RI (52,77)] ($p < 0,001$). Con respecto al sexo, tanto el CEC (58,2%/41,8%) como el melanoma (56,6%/43,4%) fueron más frecuentes en varones. El CBC fue más frecuente en mujeres (53,1%/46,9%) ($p = 0,006$).

No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre el fototipo de los pacientes y el tipo de tumor. En todos los grupos, el fototipo más frecuente fue el II y el menos frecuente el V. Al realizar este análisis en función del diámetro de eje mayor de la lesión, se evidenció que el CEC y el melanoma se presentaron con un diámetro superior en comparación al CBC ($p < 0,001$). Se encontraron diferencias significativas en la localización de la lesión y los diferentes subgrupos, siendo la localización más frecuente la facial, a excepción del melanoma que mostró un predominio por el tronco posterior ($p < 0,001$). Además, existieron diferencias estadísticamente significativas entre el tiempo de evolución de la lesión hasta su diagnóstico y los tres grupos de tumores ($p < 0,05$). El tiempo de evolución reciente < 25 semanas fue más frecuente entre los pacientes con CEC, mientras que la evolución “desconocida” fue la más frecuente entre el melanoma y el CBC.

Con respecto a los síntomas, el CEC se presentó con mayor frecuencia como una lesión con crecimiento o de aparición reciente, mientras que el CBC y el melanoma fueron en mayor proporción asintomáticos o paucisintomáticos (≤ 1 síntoma) ($p < 0,001$ en ambos casos). También el CEC fue con menor

frecuencia considerado como incidental ($p=0,009$) y tuvo en los propios pacientes al principal responsable de la detección de la lesión con mayor frecuencia ($p<0,001$).

Tabla 10. Análisis de las diferencias entre las características clínicas-epidemiológicas de los pacientes y los diferentes tipos de cáncer cutáneo.

Variable		Tipo de cáncer cutáneo, n (%)			<i>p</i>
		CBC	CEC	Melanoma	
Edad (años), mediana (RI)		73 (59,80)	79 (70,87)	67 (52,77)	<0,001 ^{a*}
Sexo	Varón	321 (46,9)	135 (58,2)	47 (56,6)	0,006 ^{b*}
	Mujer	364 (53,1)	97 (41,8)	36 (43,4)	
Fototipo	I	59 (8,6)	21 (9,1)	7 (8,4)	0,27 ^b
	II	309 (45,1)	122 (52,6)	46 (55,4)	
	III	244 (35,6)	69 (29,7)	20 (24,1)	
	IV	67 (9,8)	18 (7,8)	8 (9,6)	
	V	6 (0,9)	2 (0,9)	2 (2,4)	
Tamaño	Diámetro eje largo (mm)	8 (5,12)	11 (8,15)	11 (7,17)	<0,001 ^{a*}
Localización	Cara	359 (52,4)	86 (37,1)	14 (16,9)	<0,001 ^{b*}
	CC/Cuello	87 (12,7)	49 (21,1)	10 (12)	
	Tronco ant.	64 (9,3)	13 (5,6)	5 (6)	
	Tronco post.	98 (14,3)	21 (9,1)	23 (27,7)	
	MMSS	42 (6,1)	34 (14,7)	15 (18,1)	
	MMII	35 (15,1)	29 (12,5)	16 (19,3)	
Tiempo de evolución	≤25 semanas	176 (25,7)	100 (43,1)	20 (24,1)	<0,001 ^{b*}
	26-50 semanas	166 (24,2)	55 (23,7)	13 (15,7)	
	>50 semanas	171 (25)	53 (22,8)	24 (28,9)	
	Desconocido	172 (25,1)	24 (10,3)	26 (31,3)	

Síntomas asociados	Aumento de tamaño	138 (20,1)	67 (28,9)	22 (26,5)	<0,001 ^{b*}
	Molestias locales, prurito	143 (20,9)	40 (17,2)	13 (15,7)	
	Sangrado	84 (12,3)	34 (14,7)	7 (8,4)	
	Aparición reciente	69 (10,1)	40 (17,2)	7 (8,4)	
	No	251 (36,6)	51 (22)	34 (41)	
>1 Síntoma asociado	Sí	108 (15,8)	68 (29,3)	13 (15,7)	<0,001 ^{b*}
	No	577 (84,2)	164 (70,7)	70 (84,3)	
Incidental	Sí	247 (36,1)	50 (21,6)	28 (33,7)	<0,001 ^{b*}
	No	438 (63,9)	182 (78,4)	55 (66,3)	
Principal responsable de la detección	Paciente	294 (42,9)	123 (53)	34 (41)	0,009 ^{b*}
	Familiares	89 (13)	33 (14,2)	15 (18,1)	
	MAP	48 (7)	16 (6,9)	2 (2,4)	
	Dermatólogo	205 (29,9)	39 (16,8)	25 (30,1)	
	Otros profesionales	49 (7,2)	21 (9,1)	7 (8,4)	

* estadísticamente significativo; ^a test de Kruskal Wallis; ^b test de Chi-cuadrado; ANT:

Anterior; CBC: Carcinoma basocelular; CEC: Carcinoma espinocelular; CC: cuero cabelludo; POST: posterior; RI: rango intercuartílico; MAP: médico de atención primaria; MMII: miembros inferiores; MMSS: miembros superiores.

5.2.2. Quién detecta la lesión y características clínico-epidemiológicas

Se realizó un análisis de regresión logística multinomial para determinar las variables asociadas a la detección del cáncer cutáneo por el paciente o sus familiares/allegados, utilizando como referencia las lesiones detectadas por los profesionales de la salud. Se incluyeron en el modelo las variables que en un análisis univariante se asociaron significativamente con el resultado (edad, sexo, situación laboral, estado marital, vivir solo, tipo de tumor, diámetro del eje mayor, localización, tiempo de evolución, síntomas asociados, >1 síntoma

asociado, incidental e historia personal de cáncer cutáneo. El ajuste del modelo fue considerado adecuado (Bondad del ajuste $p > 0,5$ y razón de verosimilitud $p < 0,001$).

El análisis mostró una asociación estadísticamente significativa en cuanto al tiempo de evolución de la lesión y los síntomas para los dos grupos.

Desconocer la evolución temporal del tumor se asoció a una menor detección por parte de los pacientes [OR 0,18 (0,10-0,33); $p < 0,001$] o sus familiares [OR 0,48 (0,25-0,92); $p = 0,03$]. En relación a la clínica, la ausencia de síntomas se asoció a una menor detección de tumores por parte de los pacientes [OR 0,19 (0,11-0,35); $p < 0,001$], mientras que la presencia de sangrado a un mayor descubrimiento de lesiones malignas por familiares o allegados [OR 3,37 (1,22-9,34); $p = 0,019$]. Vivir acompañado se relacionó con un mayor descubrimiento de lesiones por parte de familiares o allegados [OR 3,24 (1,79-5,88); $p < 0,001$] y la localización en tronco posterior se asoció con una menor detección de lesiones por los pacientes [OR 0,30 (0,14-0,64); $p = 0,002$] (Tabla 11).

Tabla 11. Análisis ajustado de los factores predictores para la detección de una lesión maligna por el paciente o sus familiares mediante regresión logística multinomial, utilizando como referencia las lesiones detectadas por los profesionales de la salud.

Variable		Principal responsable de la detección de la lesión con respecto a los profesionales sanitarios					
		Paciente			Familiares o allegados		
		OR ^a	IC95%	p	OR ^b	IC95%	p
Edad (años)		0,99	(0,97-1,01)	0,32	0,99	(0,99-1,04)	0,65
Sexo	Varón	0,86	(0,62-1,19)	0,35	1,28	(0,84-1,96)	0,5
	Mujer	1	-		1	-	
Situación laboral	Estudiante o desempleado	1,01	(0,5-2,07)	0,97	0,58	(0,20-1,64)	0,30
	En activo	1,11	(0,59-2,13)	0,73	1,06	(0,46-2,42)	0,90
	Jubilado	1	-		1	-	
Estado civil	Soltero	0,84	(0,46-1,52)	0,56	0,82	(0,37-1,83)	0,63
	Casado o en pareja	1,36	(0,89-2,07)	0,16	0,70	(0,42-1,19)	0,19
	Viudo o divorciado	1	-		1	-	
Vive solo	No	1,20	(0,80-1,83)	0,38	3,24	(1,79-5,88)	<0,001*
	Sí	1	-		1	-	
Tipo de tumor	Melanoma	1,13	(0,57-2,28)	0,72	1,40	(0,61-3,24)	0,43
	CBC	0,78	(0,52-1,18)	0,24	0,92	(0,54-1,59)	0,77
	CEC	1	-		1	-	
Tamaño	Diámetro eje largo (mm)	1,02	(0,99-1,04)	0,07	1,02	(0,99-1,04)	0,10
Localización	Cara	1,24	(0,67-2,30)	0,49	1,17	(0,49-2,80)	0,72
	CC/Cuello	1,29	(0,64-2,59)	0,48	1,84	(0,72-4,70)	0,20
	Tronco ant.	1,21	(0,54-2,70)	0,64	1,57	(0,53-4,67)	0,42
	Tronco post.	0,30	(0,14-0,64)	0,002*	1,52	(0,60-3,81)	0,38
	MMSS	1,15	(0,52-2,43)	0,72	1,25	(0,44-3,58)	0,67
	MMII	1	-		1	-	
	Desconocido	0,18	(0,10-0,33)	<0,001*	0,48	(0,25-0,92)	0,03*

Tiempo de evolución	≤25 semanas	1,34	(0,86-2,09)	0,20	1,19	(0,64-2,19)	0,58
	26-50 semanas	1,34	(0,85-2,10)	0,21	1,78	(0,99-3,20)	0,06
	>50 semanas	1	-		1	-	
Síntomas asociados	No	0,19	(0,11-0,35)	<0,001*	0,92	(0,36-2,34)	0,86
	Aumento de tamaño	0,77	(0,43-1,37)	0,37	2,01	(0,82-4,95)	0,13
	Molestias locales, prurito	1,06	(0,58-1,95)	0,85	1,82	(0,70-4,74)	0,22
	Sangrado	1,59	(0,79-3,21)	0,19	3,37	(1,22-9,34)	0,019*
	Aparición reciente	1	-		1	-	
>1 Síntoma asociado	No	1,13	(0,73-1,74)	0,58	0,68	(0,39-1,19)	0,18
	Sí	1	-		1	-	
Historia personal de cáncer cutáneo	No	1,30	(0,92-1,82)	0,13	1,38	(0,89-2,13)	0,15
	Sí	1	-		1	-	

*: estadísticamente significativo; ANT: anterior; CBC: carcinoma basocelular; CC: cuero

cabelludo; CEC; carcinoma espinocelular; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; ^aOR para la comparación de la detección del propio paciente frente a los profesionales sanitarios; ^bOR para la comparación de la detección de familiares frente a los profesionales sanitarios; POST.: posterior.

5.2.3. Cáncer cutáneo incidental. Factores asociados y modelo predictivo

La regresión logística binaria, después de ajustar por posibles factores de confusión, mostró que las variables: sexo, vivir solo, diámetro del eje largo, localización de la lesión, tiempo de evolución de la enfermedad, síntomas asociados y >1 síntoma asociado fueron predictores independientes de cáncer cutáneo incidental (Tabla 12). El valor de χ^2 de Hosmer-Lemeshow fue de 3,70 (df=8), con un valor de p no significativo de 0,883, lo que indicó un buen ajuste del modelo. El área bajo la curva ROC fue de 0,88 [IC 95% (0,85-0,90), p<0,001] (Figura 21). El punto de corte óptimo para determinar la probabilidad

de cáncer cutáneo incidental se estableció en 28,23. Para el punto de corte escogido, los valores de sensibilidad y especificidad fueron del 80% y 79%, respectivamente.

El análisis CHAID exhaustivo se realizó en los 1000 pacientes. La presencia/ausencia de síntomas fue el predictor más importante de cáncer de piel incidental. Para los pacientes asintomáticos, vivir solos y la evolución desconocida de la lesión aumentaron el riesgo de cáncer de piel incidental. En el caso de los tumores sintomáticos, la localización de la lesión se mostró como un factor adicional a considerar (Figura 22). El modelo obtuvo una precisión del 80,80 % y el área bajo la curva ROC del árbol CHAID fue de 0,85 [IC 95 % 0,83-0,88, $p < 0,001$] (Figura 21).

Tabla 12. Análisis univariante y multivariante de los factores asociados al cáncer cutáneo incidental.

		Cáncer cutáneo incidental		
Variable		Análisis univariante		Análisis multivariante
		N (%)	p	OR (95% IC; p-valor)
Edad	Mediana (RI)	75 (64,82)	0,15 ^a	
Sexo	Varón	188 (37,4)	0,001*	1,63 (1,14-2,34; p= 0,007*)
	Mujer	137 (27,6)		Ref.
Nivel de estudios	Sin estudios	25 (27,8)	0,26	
	Educación primaria	74 (29,1)		
	Educación secundaria	99 (32,9)		
	Estudios superiores	127 (35,8)		
Situación laboral	Estudiante o desempleado	24 (25,3)	0,07	
	En activo	64 (28,8)		
	Jubilado	237 (34,7)		
Estado civil	Soltero	45 (39,5)	0,11	
	Casado o en pareja	181 (30,2)		
	Viudo o divorciado	99 (34,5)		
Vive solo	Sí	130 (46,3)	<0.001*	2,69 (1,83-3,95; p<0.001*)
	No	195 (27,1)		Ref.
Fototipo	I	29 (33,3)	0,23	
	II	159 (33,3)		
	III	104 (31,2)		
	IV	33 (35,5)		
	V	0 (0)		
	VI	0 (0)		
Tipo de tumor	Melanoma	28 (33,7)	<0.001*	
	CBC	247 (36,1)		
	CEC	50 (21,6)		
Diámetro eje mayor	Mediana (RI)	8 (5,12)	<0.001 ^a *	0,97 (0,95-0,99; p=0,015*)
Localización	Cara	142 (30,9)	<0.001*	Ref.
	Cuero cabelludo/ cuello	34 (23,3)		0,52 (0,30-0,91; p= 0,022*)

	Tronco anterior	32 (39,0)		1,46 (0,76-2,79; p=0,26)
	Tronco posterior	74 (52,1)		2,14 (1,25-3,69; p=0,006*)
	Miembros superiores	22 (24,2)		1,03 (0,54-2,00; p=0,92)
	Miembros inferiores	21 (26,3)		0,97 (0,48-1,97; p=0,94)
Tiempo de evolución	Desconocido	175 (78,8)	<0.001*	Ref.
	≤25 semanas	57 (19,3)		0,15 (0,09-0,25; p<0.001*)
	26-50 semanas	39 (16,7)		0,12 (0,07-0,21; p<0.001*)
	>50 semanas	54 (21,8)		0,15 (0,09-0,25; p<0.001*)
Síntomas	No	227 (67,6)	<0.001*	Ref.
	Aumento de tamaño	41 (18,1)		0,22 (0,14-0,36; p<0.001*)
	Molestias locales, prurito	34 (17,3)		0,18 (0,11-0,29; p<0.001*)
	Sangrado	13 (10,4)		0,10 (0,05-0,21; p<0.001*)
	Aparición reciente	10 (8,6)		0,10 (0,05-0,22; p<0.001*)
>1 Síntoma asociado	Sí	14 (7,4)	<0.001*	0,37 (0,20-0,70; p=0.002*)
	No	311 (37,3)		Ref.
Historia personal de cáncer cutáneo	Sí	204 (36)	0,006*	
	No	121 (27,9)		
Historia familiar de cáncer cutáneo	Sí	120 (29,3)	0,07	
	No	205 (34,7)		
Quemaduras	Sí	196 (34,7)	0,09	
	No	129 (29,7)		
Inmunosupresión	Sí	29 (29)	0,43	
	No	296 (32,9)		

*Estadísticamente significativo; ^a: U de Mann Whitney; CBC: Carcinoma basocelular; CEC: Carcinoma espinocelular; DT: Desviación típica; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; Ref.: referencia; RI: rango intercuartílico.

Figura 21. Curvas ROC de los modelos de cáncer cutáneo incidental. (A) y (B) representan los datos de desarrollo del modelo de regresión logística y el modelo CHAID, respectivamente. AUC: área bajo la curva; IC: intervalo de confianza.

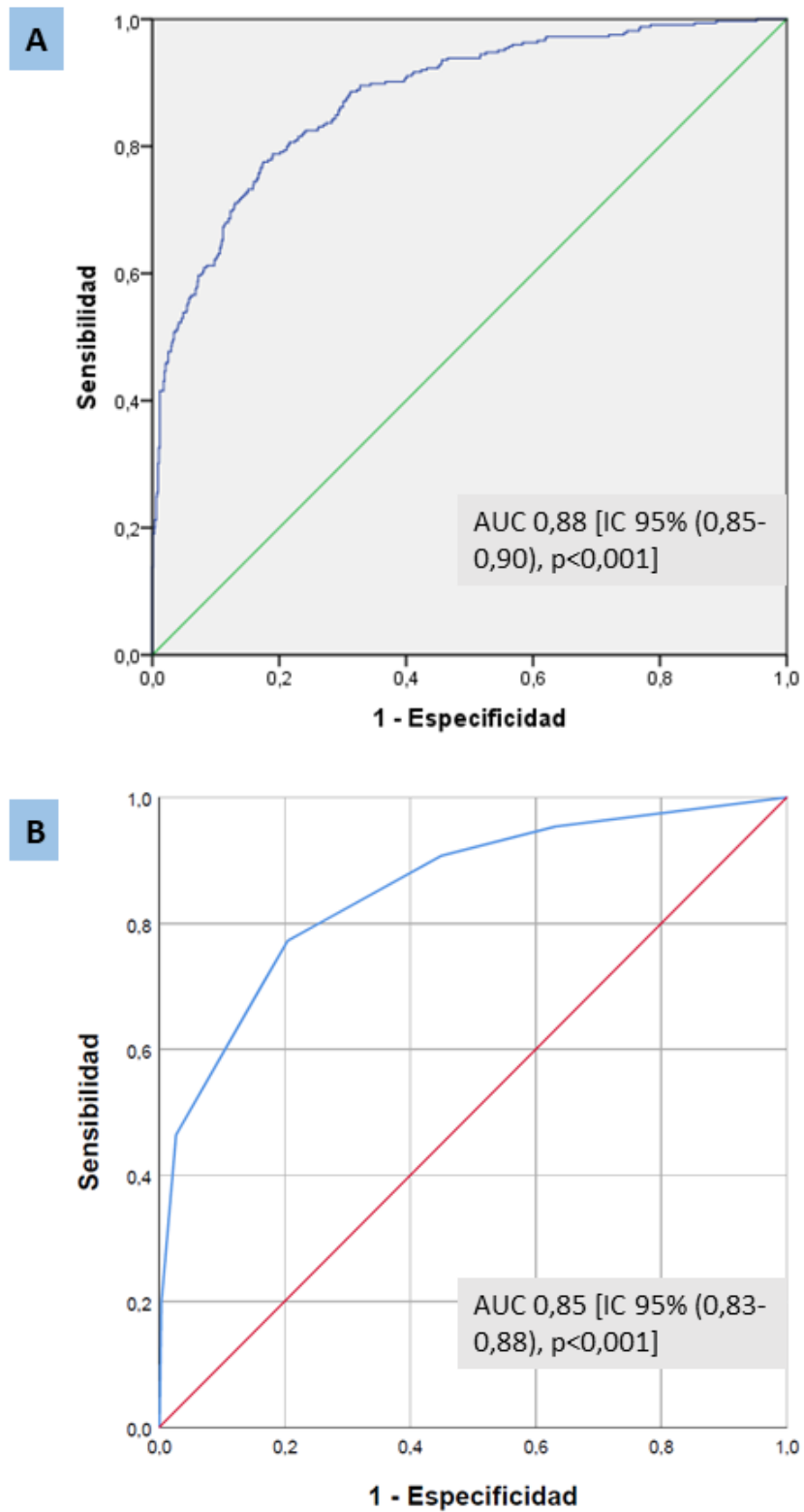
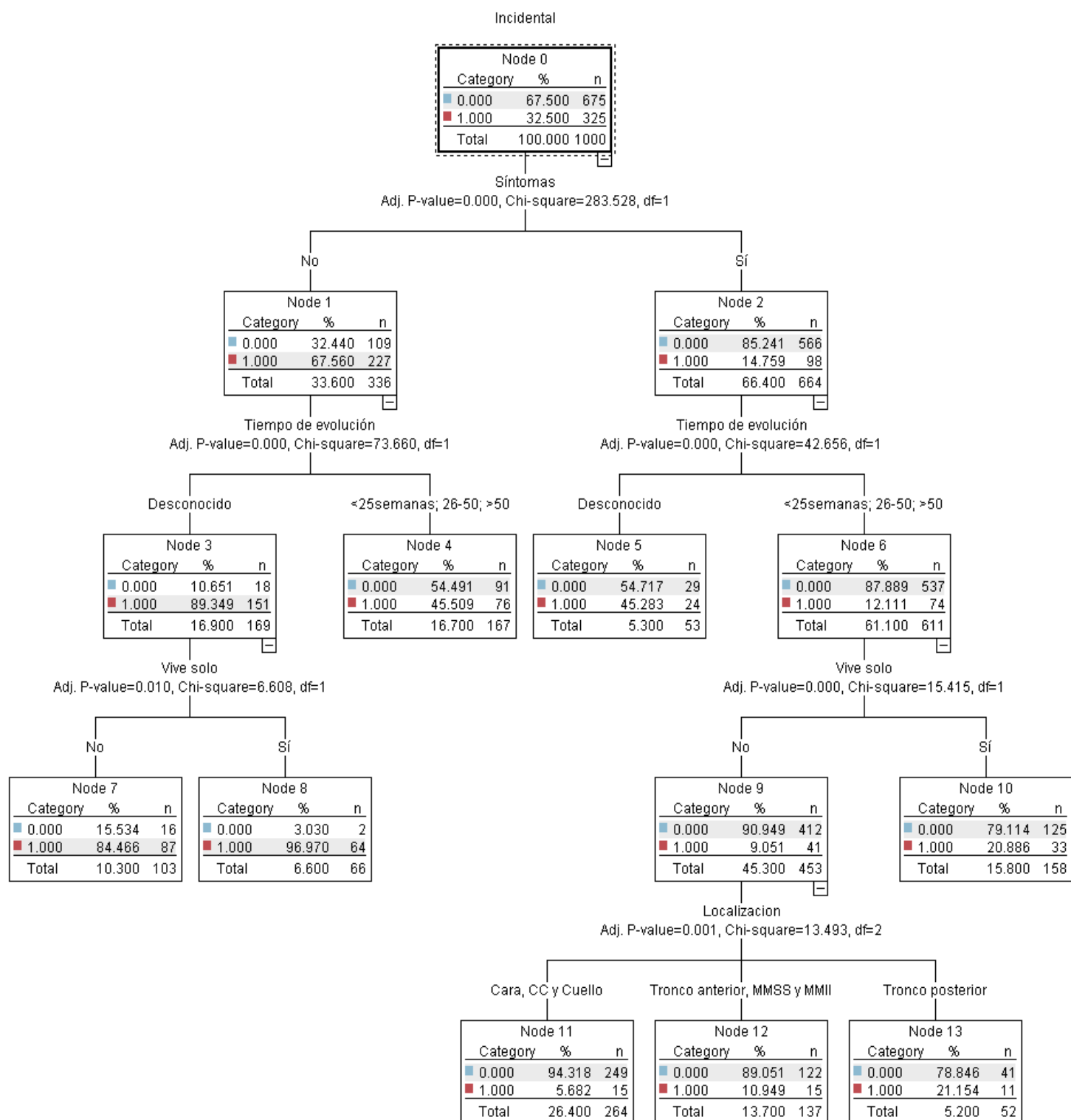


Figura 22. Detección automática de interacciones mediante Chi-cuadrado para identificar los factores relacionados con la detección incidental del cáncer cutáneo. CC: cuero cabelludo; MMSS: miembros superiores; MMII: miembros inferiores.



6. DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

6.1. Factores relacionados con la detección y el tipo de cáncer cutáneo

La incidencia del cáncer cutáneo, incluido el melanoma, el CBC y el CEC se ha incrementado en los últimos años, convirtiéndose en una carga económica y social de especial relevancia en la población caucásica (154). Los resultados de nuestro trabajo muestran que las características clínicas y epidemiológicas consideradas fundamentales para la detección son diferentes entre las lesiones malignas estudiadas.

Es muy probable que la elevada proporción de pacientes en edad avanzada del estudio refleje la distribución habitual existente en los pacientes con cáncer cutáneo, al mismo tiempo que sugiere distintos patrones de exposición solar y localización tumoral (28,155). La mayoría de los CEC predominaron en zonas expuestas al sol de forma crónica, como la cara y la región de la cabeza y el cuello, estando probablemente relacionados de forma directa con la edad avanzada. El CBC también se distribuyó predominantemente con este patrón, aunque con una tendencia superior a presentarse en localizaciones expuestas con menos frecuencia. Por el contrario, el 65% de los melanomas tuvieron lugar en localizaciones expuestas de manera intermitente como el tronco y las extremidades y se asociaron con el inicio a edades más tempranas (28,29,156).

Aunque los estudios poblacionales tradicionalmente muestran una incidencia global superior de los tres tipos de cáncer cutáneo en varones, en nuestro estudio el CBC fue más frecuente en mujeres con un 53,1% de los casos

($p=0,006$). Estos hallazgos parecen confirmar estudios recientes que señalan un posible cambio de tendencia en el CBC con un aumento de la proporción observada en mujeres, probablemente relacionado con el cambio en los hábitos de protección solar y la utilización de cabinas de bronceado o incluso, una mayor preocupación o capacidad de detección de las lesiones en este subgrupo (4,26,28,155,157–160).

Las diferencias en la presentación clínica de los tumores cutáneos estudiados son de especial interés en nuestro trabajo. Los tres subtipos de cáncer mostraron una proporción considerable de casos asintomáticos o paucisintomáticos (≤ 1 síntoma asociado), siendo estos porcentajes más elevados en los casos del CBC y el melanoma ($p<0,001$). Datos en consonancia con el bajo porcentaje de pacientes que desconocían el tiempo de evolución o presentaban lesiones de larga data para ambos tumores en comparación con el CEC ($p<0,001$). Aunque son pocos los estudios disponibles en este ámbito, Kitchener et al. describieron en un estudio poblacional que sólo el 41% de los melanomas fueron el motivo de consulta inicial, mientras que en otro trabajo Abedini et al. describieron que el CBC fue inicialmente percibido como un tumor únicamente en el 10,9% de los casos (161,162). Las diferencias en la biología y el comportamiento tumoral de estos tumores podrían explicar estas diferencias. El melanoma muestra un crecimiento $<0,5\text{mm/mes}$ en el 69% de los casos y el CBC puede tardar entre 2,4 y 3,8 años en alcanzar un tamaño de 10mm (163–165). Por el contrario, el CEC muestra tasas de crecimiento con medianas cercanas a los 10mm/mes en estadios iniciales (<3 meses), lo que justificaría su mayor tamaño en la presentación [11 RI (8,15), $p<0,001$] y, aunque no se puede excluir totalmente un sesgo de memoria, también su

menor tiempo de evolución al diagnóstico en nuestro trabajo (43% de los CEC presentaban una evolución ≤ 25 semanas frente al 25,7% y 24,1% de los CBC y melanomas, respectivamente)(166). Además, el CBC y el melanoma fueron descubiertos con mayor frecuencia de forma incidental ($p < 0,001$), lo que complementa la hipótesis de que estos tumores no sean tan llamativos o presenten tantos signos de alarma como el CEC (> 1 síntoma asociado en el 29,3% de los casos frente a 15,9% del CBC y 15,7% del melanoma).

El papel de los propios pacientes en la detección del cáncer cutáneo es indiscutible en nuestro trabajo. Más del 45% del total de las lesiones fueron descubiertas por el propio afectado. Una proporción similar a la reportada por Vila-Payeras et al., en las que el 57% de los pacientes ($n=433$) fueron los principales implicados (167). Sin embargo, al tratarse la piel de un órgano visible, hay que considerar que con frecuencia existen otros participantes en la detección de lesiones cutáneas malignas. El dermatólogo fue, dentro del personal sanitario, el principal responsable del descubrimiento de estas lesiones. Si bien es cierto que esta proporción fue inferior en el CEC (probablemente por los factores descritos previamente), no cabe duda de que los dermatólogos mostraron una habilidad y situación única para detectar tumores en los tres grupos (168). Aunque hay pocos trabajos en los que se compare a los dermatólogos con otros profesionales sanitarios, estudios previos han evidenciado que el 6,9% de los pacientes remitidos por cualquier motivo y el 15,3 % de los pacientes remitidos por lesiones sospechosas desde atención primaria tenían un tumor maligno inadvertido que se detectó sólo durante los exámenes de piel realizados por dermatólogos (169–171). De forma similar, los resultados de nuestro trabajo indican que los médicos de

atención primaria u otros profesionales identifican inicialmente sólo una pequeña proporción de las lesiones diagnosticadas (141). Este resultado no es sorprendente dada la especialización de los dermatólogos y su enfoque especializado en la piel, al mismo tiempo que está en consonancia con estudios previos que han indicado que la exploración de toda la superficie corporal es limitada o escasa en el ámbito de la atención primaria y la tasa de detección de otros especialistas inferior (170,172–174). La formación universal en el examen completo de la piel y el conocimiento de las diferentes presentaciones clínicas del cáncer cutáneo es un paso fundamental para mejorar la detección de estas lesiones (136).

6.2. Factores relacionados con la detección del cáncer cutáneo por el paciente o sus familiares

El Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EEUU (USPSTF) publicó en 2015 una revisión actualizada de la evidencia y las recomendaciones para la detección del cáncer de piel. En base a la ausencia de ensayos controlados aleatorizados que demuestren un impacto positivo sobre la mortalidad y un balance riesgo/beneficio incierto para la detección del cáncer de piel mediante el examen visual, su posición actual es que no hay evidencia suficiente para recomendar el cribado para la población general (135,170,175,176). Bajo esta premisa, la autoexploración por el paciente o sus familiares y la evaluación por los profesionales de la salud siguen siendo vitales para la detección del cáncer cutáneo (175).

La cuestión de quién es más probable que detecte primero una lesión maligna ha sido considerada tradicionalmente fuente de controversia (145). La mayoría de los trabajos muestran que más de la mitad de los melanomas cutáneos primarios son detectados inicialmente por el propio paciente (165,177). En este sentido, determinar qué factores influyen en la búsqueda de asistencia relacionada cáncer de piel, podría ser útil para tomar decisiones con respecto a los beneficios del cribado y las recomendaciones de vigilancia (177). Para responder esta pregunta, realizamos un análisis de regresión logística multinomial con el objetivo de definir los factores que favorecen o dificultan la detección de una lesión maligna por el paciente o su entorno en comparación con los profesionales de la salud (dermatólogo, médico de atención primaria u otros).

Diversos factores clínicos y demográficos podrían ser los responsables de las diferencias encontradas. Con respecto a la localización, cuando comparamos con las lesiones descubiertas por los profesionales, los pacientes mostraron una tendencia inferior a la detección de lesiones en el tronco posterior [OR 0,30 (0,14-0,64); $p=0,002$]. Hallazgos similares a los descritos por Geller et al., en el que la detección de lesiones malignas en la zona de la espalda fue superior por parte de facultativos o allegados (178). Una autoexploración ausente o incompleta podría considerarse como uno de los principales obstáculos (179). Si bien es cierto que no todas las localizaciones corporales son fácilmente visibles para los pacientes, en un estudio americano se evidenció que sólo el 9% de los pacientes realizaba observaciones integrales de su piel al menos una vez de forma periódica (180). Estudios con un planteamiento similar han demostrado además que la ausencia de acompañantes se relaciona con

exámenes incompletos de la superficie cutánea (181). Nuestros hallazgos parecen confirmar esta teoría al presentar familiares y allegados una mayor tendencia al reconocimiento de lesiones en comparación con pacientes que viven solos [OR 3,24 (1,79-5,88), $p < 0,001$]. También se ha reportado que otros factores de la demografía del paciente pueden influir en la detección de lesiones sospechosas y son varios los estudios que reflejan que la edad, el sexo, los antecedentes o el nivel socioeconómico influyen en la preocupación, el conocimiento o la posibilidad de advertir un cáncer cutáneo (177,182,183). A pesar de estos datos, los pacientes, familiares o allegados de nuestro trabajo no mostraron diferencias en la predisposición para detectar tumores en relación a su edad, sexo, situación laboral o estado civil ($p > 0,05$).

Al tratarse de la persona con más oportunidades de observar síntomas de forma precoz, la implicación del paciente y su entorno es fundamental. En nuestro trabajo, la presencia de síntomas como el sangrado se relacionó con una mayor detección de la lesión por familiares o allegados [OR 3,37 (1,22-9,34), $p < 0,001$], mientras que su ausencia se asoció con una menor detección por parte de los pacientes [OR 0,19 (0,11-0,35), $p < 0,001$]. Datos similares a publicaciones en el campo que señalan que los estadios más evolucionados y sintomáticos de los tumores (elevación, ulceración, sangrado...) son los que los pacientes y su entorno son capaces de apreciar con mayor facilidad (177,184,185).

Sin embargo, la preocupación por una lesión maligna incluye percepciones que en muchas ocasiones van más allá de los síntomas asociados. Los pacientes pueden percibir de forma inconsciente cambios sutiles que no sean capaces de verbalizar. El signo del "patito feo" por ejemplo, un nevus atípico que se desvía

del patrón de nevus de un individuo, puede ser motivo de preocupación sin considerarse que muestre cambios o síntomas asociados (186). No debemos olvidar tampoco que los pacientes y su entorno pueden malinterpretar los signos y síntomas de sus lesiones, banalizarlas, considerar que tienen probabilidades de desaparecer o experimentar miedo y negación. Además, otros acontecimientos importantes de la vida concurrentes pueden resultar en demandas contrapuestas en el tiempo que impiden una pronta atención a sus necesidades médicas (185,187,188). Aunque se encuentren al margen del análisis realizado, todos estos factores sumados a la apariencia inicial benigna y escasa repercusión en la calidad de vida de los tumores en estadios iniciales podrían retrasar la consulta y el consiguiente diagnóstico a pesar de que éstos se encuentren en la superficie de la piel y sean potencialmente identificables (163,165). Henrikus et al. evidenciaron que sólo el 32% de los pacientes buscó atención médica dentro de las 5 semanas después de notar los primeros signos de melanoma (189). Schmid-Wendtner et al. reportaron que el 29,2% de los pacientes esperó más de 1 año antes de consultar a un médico por un cambio autoobservado (190). En nuestro trabajo, los pacientes, familiares y allegados que desconocían la evolución de la lesión mostraron una tendencia negativa para la detección de la misma [OR 0,18 (0,10-0,33), $p < 0,001$ y OR 0,48 (0,25-0,92), $p = 0,03$, respectivamente]. Estos hallazgos podrían confirmar la hipótesis de que las personas que son conscientes de los cambios en la piel parecen ser menos propensas a retrasar la búsqueda de atención médica, así como destacar la importancia de la educación sanitaria, la sensibilización y la detección precoz del cáncer cutáneo (185,191).

Hay que considerar una serie de factores que no se exploraron en este estudio o son difícilmente cuantificables y que podrían favorecer la detección por parte de los profesionales e infraestimar los resultados. En comparación con los pacientes y sus allegados, es más probable que los médicos por su formación sean conscientes de las lesiones de riesgo, usen tecnologías adicionales como la dermatoscopia para realizar un examen y tengan mejores oportunidades para examinar localizaciones de difícil valoración por parte del paciente (178). Por todo esto, es crucial resaltar que se deben mantener e implementar las estrategias de detección del médico combinadas con la participación del paciente y su entorno para garantizar el diagnóstico temprano del cáncer cutáneo (175,184,185). Los mensajes educativos dirigidos a la población general deben remarcar la importancia de la autoexploración (por el propio paciente, familiares o allegados) en la detección precoz de las lesiones malignas.

6.3. Cáncer cutáneo incidental. Factores asociados y modelo predictivo

El cáncer cutáneo incidental es un problema de especial relevancia para la salud global. Cada uno de estos eventos debe considerarse como un suceso que potencialmente mejora o preserva la vida del paciente, y en muchos casos supone una carga financiera menor para el sistema de atención sanitaria en términos de morbilidad y mortalidad (169,192,193) . El objetivo de este análisis fue determinar qué factores se relacionan con que una lesión maligna pase desapercibida, destacando los factores que pueden desencadenar o actuar como barreras para la detección del cáncer cutáneo y la búsqueda de consulta (151).

El 32,5% (n=325) de las lesiones de nuestro trabajo fueron detectadas de forma incidental, de modo que no habrían sido descubiertas sin una consulta con un profesional. Esta proporción se encuentra en consonancia con las cifras reportadas en otros estudios similares como el de Viola et al. y Vila-Payeras et al. con tasas de detección incidental del 40,9% y 25,9%, respectivamente (167,194). Todo ello a pesar de que el cáncer cutáneo es una entidad hipotéticamente ideal para la detección temprana al ser generalmente visible en la superficie de la piel y perceptible en su evolución (131,180). De forma paradójica, la localización más frecuente para las lesiones incidentales en nuestro trabajo fue la cara (una zona claramente visible), seguida del tronco posterior (una localización no visible). Además, las lesiones más pequeñas mostraron una tendencia superior a pasar desapercibidas [OR 0,97 (0,95-0,99), p=0,015]. Las barreras a la hora de identificar lesiones de interés como la falta de conciencia sobre el cáncer de piel o a la baja tasa de realización de exploraciones completas de la piel por el paciente o su médico podrían estar relacionadas (151,170). Una encuesta realizada en Queensland mostró que el 37% de los pacientes refirió que no revisaba su espalda y sólo el 18% aseguró que su médico le examinaba todo el cuerpo (180). Datos que sugieren la importancia de la concienciación sobre el cáncer cutáneo, así como la necesidad de que la autoexploración y el examen integral de la piel se incorporen en la rutina, haciendo especial énfasis en las localizaciones difíciles (178).

Los hombres y las personas que vivían solas fueron más propensos a ignorar las lesiones malignas, lo que apoya nuevamente el papel de las mujeres y los convivientes en la detección del cáncer cutáneo (144). Esto puede explicarse

por estudios que muestran que las mujeres tienen una mayor conciencia de la enfermedad, siendo más probable que se realicen autoexploraciones de la piel o participen en la detección de lesiones tanto en sí mismas como en los otros, lo que apoyaría los datos que sugieren que los tumores advertidos por los cónyuges se descubren más frecuentemente por las esposas (94,131,143,180,191,195). Sin embargo, no se ha evidenciado en nuestra muestra una asociación entre el estado marital y el cáncer cutáneo incidental ($p>0,05$).

Es importante destacar que algunos de los factores analizados no se asociaron con la detección de pacientes en los análisis univariados o no se mostraron significativos de forma independiente en el análisis multivariable. La edad avanzada no se relacionó con un aumento de lesiones incidentales, a pesar de que existen estudios que señalan una disminución de la preocupación por el cáncer cutáneo y la salud global con la edad (186,196). Otro resultado destacable se relacionó con los antecedentes personales de cáncer cutáneo. Aunque el 36% de los pacientes mencionó la extirpación de una lesión maligna en el pasado, esto no se asoció a una reducción significativa en el número de lesiones incidentales. Datos en línea con otras investigaciones que sugieren una percepción disminuida o inadecuada del riesgo aumentado de un segundo cáncer, aun en un grupo de pacientes que generalmente realiza revisiones y recibe recomendaciones periódicas (142,156,197). Esta discrepancia es también evidente en pacientes con antecedentes familiares cáncer de piel. Una población que, si bien debería mostrar un índice de sospecha aumentada, tampoco mostró diferencias en relación a la tasa de detección incidental (141,156).

Con respecto al tipo de tumor, nuestros resultados siguen una distribución similar a la de otros estudios en el campo siendo el CBC el tumor incidental más frecuente (167,194). Sin embargo, no existieron diferencias significativas entre el tipo de lesión y la forma de detección, lo que plantea la cuestión de qué diferencias en las características del paciente o del tumor, sea cual sea su tipo, son fundamentales para evitar que una lesión maligna permanezca inadvertida (151). El análisis CHAID evidenció que la ausencia de síntomas, el tiempo de evolución desconocido, vivir solo y la localización del tumor fueron los predictores más importantes del cáncer cutáneo incidental (Figura 21).

Ante la falta de recomendaciones para el cribado y el riesgo de sobrediagnóstico mediante la detección universal, los modelos desarrollados podrían utilizarse para identificar individuos de alto riesgo, maximizando la rentabilidad de las estrategias de prevención en una población objetivo seleccionada (120,154,156,169,198–200). Sin embargo, los modelos resultantes son sencillos, sus implicaciones clínicas no han sido establecidas y su aplicación global necesitaría de investigación adicional. Hay que considerar que las lesiones malignas también pueden ocurrir en grupos de personas con menor riesgo, lo que requeriría de un modelo más detallado que estableciese umbrales específicos o incorporase información sobre el perfil de riesgo en cada población, entre otros (200).

El presente estudio ha evidenciado que el cáncer cutáneo incidental está relacionado con las características del paciente y del tumor (151). Es imprescindible romper las barreras para el examen de la piel fomentando la autoexploración y la exploración física completa, así como conocer las

características de los pacientes que nos permiten reducir la posibilidad de que el cáncer de piel permanezca inadvertido (170). Sólo así es posible reducir el retraso en la búsqueda de atención médica e iniciar precozmente el proceso que conduce al tratamiento y la curación (180).

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

- El cáncer cutáneo se ha convertido en un problema de salud global. Son necesarias nuevas estrategias y enfoques que favorezcan la detección precoz de lesiones sospechosas.
- El cáncer cutáneo muestra una presentación clínica heterogénea. CBC, CEC y melanoma muestran diferencias clínicas y epidemiológicas que podrían justificar diferencias en cuanto a sus patrones de detección.
- El paciente y su entorno fueron considerados los principales responsables de la detección de las lesiones malignas estudiadas, lo que destaca su papel central en el descubrimiento inicial del cáncer cutáneo.
- Al compararlos con los profesionales de la salud, los pacientes mostraron una tendencia inferior a la detección de lesiones en determinadas localizaciones, en función de la clínica o su evolución. Familiares y allegados presentaron, además de los anteriores, una mayor tendencia al reconocimiento de lesiones en comparación con aquellos pacientes que viven solos.

- Deben implementarse estrategias para la detección del médico, combinadas con la participación del paciente y su entorno para garantizar el reconocimiento temprano del cáncer cutáneo.
- El cáncer cutáneo incidental representa un porcentaje elevado en la práctica clínica habitual. Cada uno de estos eventos debe considerarse como un suceso que potencialmente mejora la morbilidad o mortalidad del paciente.
- El estudio de las lesiones inadvertidas nos permite identificar barreras para la detección del cáncer y la búsqueda de consulta. Factores clínicos y demográficos son responsables de que una lesión cutánea permanezca sin detectar.
- Es necesario fomentar la autoexploración y la exploración física completa, así como conocer las características de los pacientes que nos permitan establecer poblaciones en riesgo.

8. BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Brunssen A, Waldmann A, Eisemann N, Katalinic A. Impact of skin cancer screening and secondary prevention campaigns on skin cancer incidence and mortality: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jan 1;76(1):129-139.e10.
2. Zhu S, Sun C, Zhang L, Du X, Tan X, Peng S. Incidence Trends and Survival Prediction of Malignant Skin Cancer: A SEER-Based Study. *Int J Gen Med*. 2022;15:2945–56.
3. Tejera-Vaquerizo A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM, Posada-García C, Rodríguez-Pazos L, Pastushenko I, et al. Skin Cancer Incidence and Mortality in Spain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Actas Dermosifiliogr*. 2016 May 1;107(4):318–28.
4. Chinem VP, Miot HA. Epidemiology of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol*. 2011 Mar;86(2):292–305.
5. Gandhi SA, Kampp J. Skin Cancer Epidemiology, Detection, and Management. *Med Clin North Am*. 2015 Nov 1;99(6):1323–35.
6. Lanoue J, Goldenberg G. Basal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review of Existing and Emerging Nonsurgical Therapies. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016 May 1;9(5):26.
7. Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med*. 2015 Jun 1;88(2):167–79.

8. Kim DP, Kus KJB, Ruiz E. Basal Cell Carcinoma Review. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019 Feb 1;33(1):13–24.
9. Basset-Seguin N, Herms F. Update in the Management of Basal Cell Carcinoma. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(11):284–90.
10. Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, Kaufmann R, Bastholt L, Seguin NB, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer.* 2019 Sep 1;118:10–34.
11. Dika E, Scarfi F, Ferracin M, Broseghini E, Marcelli E, Bortolani B, et al. Basal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 1;21(15):1–11.
12. Verkouteren JAC, Ramdas KHR, Wakkee M, Nijsten T. Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review. *Br J Dermatol.* 2017 Aug 1;177(2):359–72.
13. Lovatt TJ, Lear JT, Bastrilles J, Wong C, Griffiths CEM, Samarasinghe V, et al. Associations between ultraviolet radiation, basal cell carcinoma site and histology, host characteristics, and rate of development of further tumors. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(3 Pt 1):468–73.
14. Roewert-Huber J, Lange-Asschenfeldt B, Stockfleth E, Kerl H. Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2007 Dec;157 Suppl 2(SUPPL. 2):47–51.
15. Hoban PR, Ramachandran S, Strange RC. Environment, phenotype and genetics: risk factors associated with BCC of the skin. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2002;2(5):570–9.

16. Dinehart SM, Dodge R, Stanley WE, Franks HH, Pollack SV. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery. A comparison of 54 younger patients with 1050 older patients. *J Dermatol Surg Oncol*. 1992;18(7):560–6.
17. Sahl WJ, Glore S, Garrison P, Oakleaf K, JOHNSON SD. Basal cell carcinoma and lifestyle characteristics. *Int J Dermatol*. 1995;34(6):398–402.
18. Bastiaens MT, Hoefnagel JJ, Bruijn JA, Westendorp RGJ, Vermeer BJ, Bavinck JNB. Differences in age, site distribution, and sex between nodular and superficial basal cell carcinoma indicate different types of tumors. *J Invest Dermatol*. 1998;110(6):880–4.
19. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol*. 2002;147(1):41–7.
20. Montagna E, Lopes OS. Molecular basis of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol*. 2017 Jul 1;92(4):517–20.
21. Pellegrini C, Maturo MG, Di Nardo L, Ciciarelli V, Gutiérrez García-Rodrigo C, Fagnoli MC. Understanding the Molecular Genetics of Basal Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2017 Nov 1;18(11).
22. Box NF, Duffy DL, Irving RE, Russell A, Chen W, Griffyths LR, et al. Melanocortin-1 receptor genotype is a risk factor for basal and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol*. 2001;116(2):224–9.
23. Han J, Kraft P, Colditz GA, Wong J, Hunter DJ. Melanocortin 1 receptor

- variants and skin cancer risk. *Int J cancer*. 2006 Oct 15;119(8):1976–84.
24. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Barker CA, Mori S, Cordova M, et al. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Feb 1;80(2):303–17.
 25. Castori M, Morrone A, Kanitakis J, Grammatico P. Genetic skin diseases predisposing to basal cell carcinoma. *Eur J Dermatol*. 2012 May;22(3):299–309.
 26. Kasumagic-Halilovic E, Hasic M, Ovcina-Kurtovic N. A Clinical Study of Basal Cell Carcinoma. *Med Arch (Sarajevo, Bosnia Herzegovina)*. 2019 Dec 1;73(6):394–8.
 27. Nasser N. Epidemiology of basal cell carcinomas in Blumenau, SC, Brazil, from 1980 to 1999. *An Bras Dermatol*. 2005;80(4):363–8.
 28. Youl PH, Janda M, Aitken JF, Del Mar CB, Whiteman DC, Baade PD. Body-site distribution of skin cancer, pre-malignant and common benign pigmented lesions excised in general practice. *Br J Dermatol*. 2011 Jul;165(1):35–43.
 29. Subramaniam P, Olsen CM, Thompson BS, Whiteman DC, Neale RE. Anatomical Distributions of Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma in a Population-Based Study in Queensland, Australia Supplemental content. *JAMA Dermatol*. 2017;153(2):175–82.
 30. Winder G, Kavar M, Shalom A. Anatomical distribution of basal cell carcinoma in Israel using relative tumor density scores. *Int J Dermatol*.

2021 Nov 1;60(11):1373–5.

31. Bartoš V, Kullová M. Non-melanoma Skin Cancer - a Clinicopathological Study of Patients with Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma. *Klin Onkol.* 2017 Nov 1;31(1):40–5.
32. Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA, Whitaker DC, Arpey CJ. Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management. *Cancer Metastasis Rev.* 2004 Aug;23(3–4):389–402.
33. Bologna JL, Schaffer J V., Cerroni L, Callen JP. *Dermatología.* 4^a Ed. Barcelona: Elsevier España; 2019.
34. Crowson AN. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Mod Pathol.* 2006 Feb;19 Suppl 2(SUPPL. 2).
35. Lang BM, Balermipas P, Bauer A, Blum A, Brölsch GF, Dirschka T, et al. S2k Guidelines for Cutaneous Basal Cell Carcinoma - Part 1: Epidemiology, Genetics and Diagnosis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019 Jan 1;17(1):94–103.
36. Prieto-Granada C, Rodriguez-Waitkus P. Basal cell carcinoma: Epidemiology, clinical and histologic features, and basic science overview. *Curr Probl Cancer.* 2015 Jul 1;39(4):198–205.
37. MacDaniel B, Badri T, Steele RB. Basal Cell Carcinoma. *StatPearls.* 2022;2(73):161–8.
38. Zamberk-Majlis P, Velázquez-Tarjuelo D, Avilés-Izquierdo JA, Lázaro-Ochaita P. [Dermoscopic characterization of 3 cases of fibroepithelioma of Pinkus]. *Actas Dermosifiliogr.* 2009 Dec;100(10):899–902.

39. Ungureanu L, Cosgarea I, Șenilă S, Vasilovici A. Role of Dermoscopy in the Assessment of Basal Cell Carcinoma. *Front Med*. 2021 Aug 20;8.
40. Lang BM, Balermipas P, Bauer A, Blum A, Brölsch GF, Dirschka T, et al. S2k Guidelines for Cutaneous Basal Cell Carcinoma - Part 2: Treatment, Prevention and Follow-up. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019 Feb 1;17(2):214–30.
41. Mohan S V., Chang ALS. Advanced Basal Cell Carcinoma: Epidemiology and Therapeutic Innovations. *Curr Dermatol Rep*. 2014 Mar;3(1):40–5.
42. Mai Nguyen N, McCullough B, Blitzblau R, Chair V, Aasi SZ, Alam M, et al. NCCN Guidelines Version 2.2022 Basal Cell Skin Cancer Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures ∅ Dermatology ∅ Internal medicine † Medical oncology ‡ Otolaryngology ≠ Pathology/Dermatopathology ‹ Reconstructive surgery § Radiotherapy/Radiation oncology . 2022;
43. Correia De Sá TR, Silva R, Lopes JM. Basal cell carcinoma of the skin (part 2): diagnosis, prognosis and management. *Future Oncol*. 2015 Nov 1;11(22):3023–38.
44. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Skin Cancer Prevention (PDQ®): Health Professional Version. *PDQ Cancer Inf Summ*. 2002;
45. King SC, Chen S. Analyzing the cost of preventing nonmelanoma skin cancer. *J Invest Dermatol*. 2009;129(12):2745–6.
46. Vainio H, Bianchini F. Cancer-preventive effects of sunscreens are uncertain. *Scand J Work Environ Health*. 2000;26(6):529–31.
47. Autier P. Sunscreen abuse for intentional sun exposure. *Br J Dermatol*.

- 2009 Nov;161 Suppl 3(SUPPL. 3):40–5.
48. Gloster HM, Brodland DG. The epidemiology of skin cancer. *Dermatol Surg.* 1996;22(3):217–26.
 49. Thai AA, Lim AM, Solomon BJ, Rischin D. Biology and Treatment Advances in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel).* 2021 Nov 1;13(22).
 50. Ferini G, Palmisciano P, Forte S, Viola A, Martorana E, Parisi S, et al. Advanced or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: The Current and Future Role of Radiation Therapy in the Era of Immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2022 Apr 1;14(8).
 51. Fania L, Didona D, Di Pietro FR, Verkhovskaia S, Morese R, Paolino G, et al. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines.* 2021 Feb 1;9(2):1–33.
 52. Aboul-Fettouh N, Morse D, Patel J, Migden MR. Immunotherapy and Systemic Treatment of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Dermatol Pract Concept.* 2021;11(Suppl 2).
 53. Farberg AS, Fitzgerald AL, Ibrahim SF, Tolkachjov SN, Soleymani T, Douglas LM, et al. Current Methods and Caveats to Risk Factor Assessment in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (cSCC): A Narrative Review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2022 Feb 1;12(2):267–84.
 54. Karia PS, Han J, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012. *J Am Acad Dermatol.* 2013

Jun;68(6):957–66.

55. Prieto-Granada C, Rodriguez-Waitkus P. Cutaneous squamous cell carcinoma and related entities: Epidemiology, clinical and histological features, and basic science overview. *Curr Probl Cancer*. 2015 Jul 1;39(4):206–15.
56. Bander TS, Nehal KS, Lee EH. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Updates in Staging and Management. *Dermatol Clin*. 2019 Jul 1;37(3):241–51.
57. Parekh V, Seykora JT. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Clin Lab Med*. 2017 Sep 1;37(3):503–25.
58. Fernandez Figueras MT. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: pathophysiology revisited. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Mar 1;31 Suppl 2:5–7.
59. Hedberg ML, Berry CT, Moshiri AS, Xiang Y, Yeh CJ, Attilasoy C, et al. Molecular Mechanisms of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2022 Apr 1;23(7).
60. Green AC, Olsen CM. Cutaneous squamous cell carcinoma: an epidemiological review. *Br J Dermatol*. 2017 Aug 1;177(2):373–81.
61. Droll S, Bao X. Oh, the Mutations You’ll Acquire! A Systematic Overview of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Cell Physiol Biochem*. 2021;55(S2):89–119.
62. Molina-García M, Malvehy J, Granger C, Garre A, Trullàs C, Puig S. Exposome and Skin. Part 2. The Influential Role of the Exposome,

- Beyond UVR, in Actinic Keratosis, Bowen's Disease and Squamous Cell Carcinoma: A Proposal. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022 Feb 1;12(2):361–80.
63. Corchado-Cobos R, García-Sancha N, González-Sarmiento R, Pérez-Losada J, Cañueto J. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: From Biology to Therapy. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 2;21(8).
 64. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Feb 1;78(2):237–47.
 65. Piipponen M, Riihilä P, Nissinen L, Kähäri VM. The Role of p53 in Progression of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2021 Sep 1;13(18).
 66. Werner RN, Sammain A, Erdmann R, Hartmann V, Stockfleth E, Nast A. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2013 Sep;169(3):502–18.
 67. Steeb T, Petzold A, Hornung A, Wessely A, Berking C, Heppt M V. Spontaneous regression rates of actinic keratosis: a systematic review and pooled analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2022 Dec 1;12(1).
 68. Lucas RM, Norval M, Wright CY. Solar ultraviolet radiation in Africa: a systematic review and critical evaluation of the health risks and use of photoprotection. *Photochem Photobiol Sci*. 2016;15(1):10–23.
 69. Brewster DH, Bhatti LA, Inglis JHC, Nairn ER, Doherty VR. Recent trends

- in incidence of nonmelanoma skin cancers in the East of Scotland, 1992-2003. *Br J Dermatol*. 2007 Jun;156(6):1295–300.
70. Andersson EM, Paoli J, Wastensson G. Incidence of cutaneous squamous cell carcinoma in coastal and inland areas of Western Sweden. *Cancer Epidemiol*. 2011 Dec;35(6).
71. Katalinic A, Kunze U, Schäfer T. Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br J Dermatol*. 2003 Dec;149(6):1200–6.
72. O'Reilly Zwald F, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(2):253–61.
73. Omland SH, Gniadecki R, Hædersdal M, Helweg-Larsen J, Omland LH. Skin Cancer Risk in Hematopoietic Stem-Cell Transplant Recipients Compared With Background Population and Renal Transplant Recipients: A Population-Based Cohort Study. *JAMA dermatology*. 2016 Feb 1;152(2):177–83.
74. Brancaccio G, Briatico G, Pellegrini C, Rocco T, Moscarella E, Fagnoli MC. Risk Factors and Diagnosis of Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Dermatol Pract Concept*. 2021;11(Suppl 2).
75. Manyam B V., Gastman B, Zhang AY, Reddy CA, Burkey BB, Scharpf J, et al. Inferior outcomes in immunosuppressed patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck treated with

- surgery and radiation therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Aug 1;73(2):221–7.
76. Garrett GL, Blanc PD, Boscardin J, Lloyd AA, Ahmed RL, Anthony T, et al. Incidence of and Risk Factors for Skin Cancer in Organ Transplant Recipients in the United States. *JAMA dermatology*. 2017 Mar 1;153(3):296–303.
 77. Motaparathi K, Kapil JP, Velazquez EF. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Review of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Guidelines, Prognostic Factors, and Histopathologic Variants. *Adv Anat Pathol*. 2017;24(4):171–94.
 78. Maubec E. Update of the Management of Cutaneous Squamous-cell Carcinoma. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(11):309–17.
 79. Waldman A, Schmults C. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019 Feb 1;33(1):1–12.
 80. Stanganelli I, Spagnolo F, Argenziano G, Ascierto PA, Bassetto F, Bossi P, et al. The Multidisciplinary Management of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Comprehensive Review and Clinical Recommendations by a Panel of Experts. *Cancers (Basel)*. 2022 Jan 1;14(2).
 81. Lohmann CM, Solomon AR. Clinicopathologic variants of cutaneous squamous cell carcinoma. *Adv Anat Pathol*. 2001 Jan;8(1):27–36.
 82. Calonje E, Jones EW. Intravascular spread of keratoacanthoma. An alarming but benign phenomenon. *Am J Dermatopathol*. 1992;14(5):414–7.

83. Sullivan JJ. Keratoacanthoma: the Australian experience. *Australas J Dermatol.* 1997;38 Suppl 1:S36–9.
84. Combalia A, Carrera C. Squamous Cell Carcinoma: An Update on Diagnosis and Treatment. *Dermatol Pract Concept.* 2020 Jun 29;10(3):e2020066.
85. Schmults CD, Blitzblau R, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Baumann BC, et al. NCCN Guidelines® Insights: Squamous Cell Skin Cancer, Version 1.2022. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021 Dec 1;19(12):1382–94.
86. Mai Nguyen N, McCullough B, Blitzblau R, Chair V, Aasi SZ, Alam M, et al. NCCN Guidelines Version 2.2022 Squamous Cell Skin Cancer Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures ∞ Dermatology ∞ Internal medicine † Medical oncology ‡ Otolaryngology ≠ Pathology/Dermatopathology Ÿ Reconstructive surgery § Radiotherapy/Radiation oncolo. 2022;
87. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention. *Eur J Cancer.* 2020 Mar 1;128:60–82.
88. Zalaudek I, Giacomel J, Schmid K, Bondino S, Rosendahl C, Cavicchini S, et al. Dermatoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: a progression model. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Apr;66(4):589–97.
89. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma

- of the skin: Part 2. Treatment. *Eur J Cancer*. 2020 Mar 1;128:83–102.
90. Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Leslie D, Parsons P, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 1999 Aug 28;354(9180):723–9.
 91. Van Der Pols JC, Williams GM, Pandeya N, Logan V, Green AC. Prolonged prevention of squamous cell carcinoma of the skin by regular sunscreen use. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Dec;15(12):2546–8.
 92. Gordon LG, Rowell D. Health system costs of skin cancer and cost-effectiveness of skin cancer prevention and screening: a systematic review. *Eur J Cancer Prev*. 2015;24(2):141–9.
 93. Hill D. Skin cancer prevention: A commentary. *Am J Prev Med*. 2004 Dec;27(5):482–3.
 94. Robinson JK, Friedewald J, Gordon EJ. Perceptions of Risk of Developing Skin Cancer for Diverse Audiences: Enhancing Relevance of Sun Protection to Reduce the Risk. *J Cancer Educ*. 2016 Mar 1;31(1):153–7.
 95. Hartman RI, Lin JY. Cutaneous Melanoma-A Review in Detection, Staging, and Management. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019 Feb 1;33(1):25–38.
 96. Dimitriou F, Krattinger R, Ramelyte E, Barysch MJ, Micaletto S, Dummer R, et al. The World of Melanoma: Epidemiologic, Genetic, and Anatomic

- Differences of Melanoma Across the Globe. *Curr Oncol Rep*. 2018 Nov 1;20(11).
97. Cust AE, Mishra K, Berwick M. Melanoma - role of the environment and genetics. *Photochem Photobiol Sci*. 2018;17(12):1853–60.
 98. Lens M. Current clinical overview of cutaneous melanoma. *Br J Nurs*. 2008;17(5):300–5.
 99. Nikolaou V, Stratigos AJ. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *Br J Dermatol*. 2014;170(1):11–9.
 100. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo*. 2014 Nov 1;28(6):1005–12.
 101. Demierre MF. Epidemiology and prevention of cutaneous melanoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2006 May;7(3):181–6.
 102. Gardner LJ, Strunck JL, Wu YP, Grossman D. Current controversies in early-stage melanoma: Questions on incidence, screening, and histologic regression. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jan 1;80(1):1–12.
 103. Sãenz S, Conejo-Mir J, Cayuela A. Melanoma epidemiology in Spain. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96(7):411–8.
 104. Higgins HW, Lee KC, Galan A, Leffell DJ. Melanoma in situ: Part I. Epidemiology, screening, and clinical features. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Aug 1;73(2):181–90.
 105. Prado G, Svoboda RM, Rigel DS. What's New in Melanoma. *Dermatol Clin*. 2019 Apr 1;37(2):159–68.

106. Dzwierzynski WW. Melanoma Risk Factors and Prevention. *Clin Plast Surg*. 2021 Oct 1;48(4):543–50.
107. Carr S, Smith C, Wernberg J. Epidemiology and Risk Factors of Melanoma. *Surg Clin North Am*. 2020 Feb 1;100(1):1–12.
108. Berwick M, Buller DB, Cust A, Gallagher R, Lee TK, Meyskens F, et al. Melanoma Epidemiology and Prevention. *Cancer Treat Res*. 2016;167:17–49.
109. Tuong W, Cheng LS, Armstrong AW. Melanoma: epidemiology, diagnosis, treatment, and outcomes. *Dermatol Clin*. 2012 Jan;30(1):113–24.
110. Dennis LK, Vanbeek MJ, Beane Freeman LE, Smith BJ, Dawson D V., Coughlin JA. Sunburns and risk of cutaneous melanoma: does age matter? A comprehensive meta-analysis. *Ann Epidemiol*. 2008 Aug;18(8):614–27.
111. Mayer JE, Swetter SM, Fu T, Geller AC. Screening, early detection, education, and trends for melanoma: current status (2007-2013) and future directions: Part I. Epidemiology, high-risk groups, clinical strategies, and diagnostic technology. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(4):599.e1-599.e12.
112. Conforti C, Zalaudek I. Epidemiology and Risk Factors of Melanoma: A Review. *Dermatol Pract Concept*. 2021 Jul 28;11(Suppl 1):2021161S.
113. Liu-Smith F, Farhat AM, Arce A, Ziogas A, Taylor T, Wang Z, et al. Sex differences in the association of cutaneous melanoma incidence rates

- and geographic ultraviolet light exposure. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar 1;76(3):499-505.e3.
114. Liu-Smith F, Ziogas A. Age-dependent interaction between sex and geographic ultraviolet index in melanoma risk. *J Am Acad Dermatol*. 2020 May 1;82(5):1102-1108.e3.
 115. O'Neill CH, Scoggins CR. Melanoma. *J Surg Oncol*. 2019 Oct 1;120(5):873–81.
 116. Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, Griewank KG, Gutzmer R, Hauschild A, et al. Melanoma. *Lancet (London, England)*. 2018 Sep 15;392(10151):971–84.
 117. Davey MG, Miller N, McInerney NM. A Review of Epidemiology and Cancer Biology of Malignant Melanoma. *Cureus*. 2021 May 18;13(5).
 118. Rashid S, Tsao H. Recognition, Staging, and Management of Melanoma. *Med Clin North Am*. 2021 Jul 1;105(4):643–61.
 119. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of Melanoma. *Med Sci (Basel, Switzerland)*. 2021;9(4):139–49.
 120. Watts CG, Madronio C, Morton RL, Goumas C, Armstrong BK, Curtin A, et al. Clinical Features Associated With Individuals at Higher Risk of Melanoma: A Population-Based Study. *JAMA dermatology*. 2017 Jan 1;153(1):23–9.
 121. Bataille V. It's Not All Sunshine: Non-sun-related Melanoma Risk-factors. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(11):259–65.
 122. Raimondi S, Suppa M, Gandini S. Melanoma Epidemiology and Sun

- Exposure. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(11):250–8.
123. Palve JS, Korhonen NJ, Luukkaala TH, Kääriäinen MT. Differences in Risk Factors for Melanoma in Young and Middle-aged Higher-risk Patients. *In Vivo.* 2020;34(2):703–8.
124. Kibbi N, Kluger H, Choi JN. Melanoma: Clinical Presentations. *Cancer Treat Res.* 2016;167:107–29.
125. Iznardo H, Garcia-Melendo C, Yélamos O. Lentigo Maligna: Clinical Presentation and Appropriate Management. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2020;13:837–55.
126. Cabrera R, Recule F. Unusual Clinical Presentations of Malignant Melanoma: A Review of Clinical and Histologic Features with Special Emphasis on Dermatoscopic Findings. *Am J Clin Dermatol.* 2018 Nov 1;19(Suppl 1):15–23.
127. Gaudy-Marqueste C, Wazaefi Y, Bruneu Y, Triller R, Thomas L, Pellacani G, et al. Ugly Duckling Sign as a Major Factor of Efficiency in Melanoma Detection. *JAMA dermatology.* 2017 Apr 1;153(4):279–84.
128. Friedman RJ, Rigel DS. The clinical features of malignant melanoma. *Dermatol Clin.* 1985;3(2):271–83.
129. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *JAMA.* 2004 Dec 8;292(22):2771–6.
130. Grobb JJ, Bonerandi JJ. The “ugly duckling” sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma

- screening. Arch Dermatol. 1998 Jan 1;134(1):103-a-104.
131. Chamberlain AJ, Fritschi L, Kelly JW. Nodular melanoma: patients' perceptions of presenting features and implications for earlier detection. J Am Acad Dermatol. 2003 May 1;48(5):694–701.
 132. Giacomel J, Zalaudek I, Mordente I, Nicolino R, Argenziano G. Never perform laser treatment of skin tumors with clinical “EFG” criteria. J Dtsch Dermatol Ges. 2008 May;6(5):386–8.
 133. Mascaro J, Mascaro JM. The dermatologist's position concerning nevi: a vision ranging from “the ugly duckling” to “little red riding hood.” Arch Dermatol. 1998;134(11):1484–5.
 134. Cutaneous Melanoma: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) NCCN.org NCCN Guidelines for Patients® available at www.nccn.org/patients. 2022;
 135. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Ebell M, Epling JW, et al. Screening for Skin Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2016 Jul 26;316(4):429–35.
 136. Shellenberger R, Nabhan M, Kakaraparthi S. Melanoma screening: A plan for improving early detection. Ann Med. 2016 Apr 2;48(3):142–8.
 137. Duarte AF, Sousa-Pinto B, Freitas A, Delgado L, Costa-Pereira A, Correia O. Skin cancer healthcare impact: A nation-wide assessment of an administrative database. Cancer Epidemiol. 2018 Oct 1;56:154–60.
 138. Lopez AT, Carvajal RD, Geskin L. Secondary Prevention Strategies for Nonmelanoma Skin Cancer. Vol. 32, Oncology (Williston Park, N.Y.).

2018. p. 195–200.

139. Linos E, Katz KA, Colditz GA. Skin Cancer-The Importance of Prevention. Vol. 176, JAMA internal medicine. United States; 2016. p. 1435–6.
140. Argenziano G, Zalaudek I, Hofmann-Wellenhof R, Bakos RM, Bergman W, Blum A, et al. Total body skin examination for skin cancer screening in patients with focused symptoms. J Am Acad Dermatol. 2012 Feb;66(2):212–9.
141. Lamerson CL, Eaton K, Sax JL, Kashani-Sabet M. Comparing Melanoma Invasiveness in Dermatologist- versus Patient-Detected Lesions: A Retrospective Chart Review. J Skin Cancer. 2012;2012:1–5.
142. Graells J, Ojeda RM. Ability of non-melanoma skin cancer patients to self detect second tumours. Vol. 23, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. J Eur Acad Dermatol Venereol; 2009. p. 180–1.
143. Koh HK, Miller DR, Geller AC, Clapp RW, Mercer MB, Lew RA. Who discovers melanoma? Patterns from a population-based survey. J Am Acad Dermatol. 1992;26(6):914–9.
144. Walter FM, Humphrys E, Tso S, Johnson M, Cohn S. Patient understanding of moles and skin cancer, and factors influencing presentation in primary care: A qualitative study. BMC Fam Pract. 2010;11.
145. Conde-Taboada A, Croissier L, González-Guerra E, Campos L, Aranegui B, Eduardo López-Bran. Who Detects Skin Cancer? Factors Associated

- With the Suspicion of Malignancy in Patients With Skin Tumors. *Dermatol Pract Concept*. 2019 Jan 1;10(1).
146. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8th ed. New York: McGraw-Hill. McGraw Hill Professional; 2012. 1–3190 p.
 147. Devine C, Srinivasan B, Sayan A, Ilankovan V. Epidemiology of basal cell carcinoma: a 10-year comparative study. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2018 Feb 1;56(2):101–6.
 148. Sacchetto L, Zanetti R, Comber H, Bouchardy C, Brewster DH, Broganelli P, et al. Trends in incidence of thick, thin and in situ melanoma in Europe. *Eur J Cancer*. 2018 Mar 1;92:108–18.
 149. Connaboy C, Eagle SR, Johnson CD, Flanagan SD, Mi Q, Nindl BC. Using Machine Learning to Predict Lower-Extremity Injury in US Special Forces. *Med Sci Sports Exerc*. 2019 May 1;51(5):1073–9.
 150. Atieh MA, Pang JK, Lian K, Wong S, Tawse-Smith A, Ma S, et al. Predicting peri-implant disease: Chi-square automatic interaction detection (CHAID) decision tree analysis of risk indicators. *J Periodontol*. 2019 Aug 1;90(8):834–46.
 151. Iglesias-Puzas Á, Conde-Taboada A, Aranegui-Arteaga B, López-Bran E. Development of a Prediction Model for Patients at Risk of Incidental Skin Cancer: A Multicentre Prospective Study. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(7).
 152. Díaz-Pérez FM, García-González CG, Fyall A. The use of the CHAID

algorithm for determining tourism segmentation: A purposeful outcome.

Heliyon. 2020 Jul 1;6(7).

153. Aldridge RB, Naysmith L, Ooi ET, Murray CS, Rees JL. The importance of a full clinical examination: Assessment of index lesions referred to a skin cancer clinic without a total body skin examination would miss one in three melanomas. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(6):689–92.
154. Peris K. Commentary to Shetty A, Janda M, Fry K et al. Clinical utility of skin cancer and melanoma risk scores for population screening: TRoPICS study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Jun 1;35(6):1244–5.
155. Niino M, Matsuda T. Age-specific skin cancer incidence rate in the world. *Jpn J Clin Oncol*. 2021 May 1;51(5).
156. Janda M, Baade PD, Youl PH, Aitken JF, Whiteman DC, Gordon L, et al. The skin awareness study: Promoting thorough skin self-examination for skin cancer among men 50 years or older. *Contemp Clin Trials*. 2010 Jan;31(1):119–30.
157. Chevalier V, Barbe C, Le Clainche A, Arnoult G, Bernard P, Hibon E, et al. Comparison of anatomical locations of cutaneous melanoma in men and women: a population-based study in France. *Br J Dermatol*. 2014 Sep 1;171(3):595–601.
158. Yiannias JA, Laman SD, Stevens R, Rkein AM, Nelson E, Noble BN. Skin cancer prevention in annual performance of total skin examination, photoprotection counseling, and patient instruction of self-skin examination. *Int J Dermatol*. 2014;53(8):981–4.

159. Lee AY, Droppelmann N, Panageas KS, Zhou Q, Ariyan CE, Brady MS, et al. Patterns and Timing of Initial Relapse in Pathologic Stage II Melanoma Patients. *Ann Surg Oncol*. 2017 Apr 1;24(4):939–46.
160. Falk M, Anderson CD. Influence of age, gender, educational level and self-estimation of skin type on sun exposure habits and readiness to increase sun protection. *Cancer Epidemiol*. 2013 Apr;37(2):127–32.
161. Kitchener S, Pinidiyapathirage J, Hunter K. A cross-sectional study of skin cancer secondary prevention in rural general practice. *Aust J Gen Pract*. 2020 Jul 1;49(7):447–50.
162. Abedini R, Nasimi M, Nourmohammad Pour P, Etesami I, Al-Asiri S, Tohidinik HR. Skin Cancer Awareness and Sun Protection Behavior Before and Following Treatment Among Skin Cancer-Treated Patients. *J Cancer Educ*. 2019 Apr 15;34(2):285–90.
163. Hoorens I, Vossaert K, Ongenaes K, Brochez L. Is early detection of basal cell carcinoma worthwhile? Systematic review based on the WHO criteria for screening. *Br J Dermatol*. 2016 Jun 1;174(6):1258–65.
164. Liu W, Dowling JP, Murray WK, McArthur GA, Thompson JF, Wolfe R, et al. Rate of growth in melanomas: characteristics and associations of rapidly growing melanomas. *Arch Dermatol*. 2006;142(12):1551–8.
165. Avilés-Izquierdo JA, Molina-López I, Rodríguez-Lomba E, Marquez-Rodas I, Suarez-Fernandez R, Lazaro-Ochaita P. Who detects melanoma? Impact of detection patterns on characteristics and prognosis of patients with melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Nov 1;75(5):967–74.

166. Cañueto J, Martín-Vallejo J, Cardeñoso-Álvarez E, Fernández-López E, Pérez-Losada J, Román-Curto C. Rapid growth rate is associated with poor prognosis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol*. 2018 Dec 1;43(8):876–82.
167. Vila-Payeras A, Domínguez C, Solà A, Nadal C, Taberner R. Incidental Skin Cancer Detection in a Hospital Department: A Prospective Study. *Actas Dermosifiliogr*. 2020 Jul 1;111(6):496–502.
168. Hanson JL, Kingsley-Loso JL, Grey KR, Raju SI, Parks PR, Bershow AL, et al. Incidental melanomas detected in veterans referred to dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Mar 1;74(3):462–9.
169. Jiang A, Jefferson IS, Robinson SK, Griffin D, Adams W, Speiser J, et al. Skin cancer discovery during total body skin examinations. *Int J women's dermatology*. 2021 Sep 1;7(4):411–4.
170. Kingsley-Loso JL, Grey KR, Hanson JL, Raju SI, Parks PR, Bershow AL, et al. Incidental lesions found in veterans referred to dermatology: The value of a dermatologic examination. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Apr 1;72(4):651-655.e1.
171. Teixeira da Silva JA. CiteScore: Advances, Evolution, Applications, and Limitations. *Publ Res Q*. 2020 Sep 1;36(3):459–68.
172. Gerbert B, Maurer T, Berger T, Pantilat S, McPhee SJ, Wolff M, et al. Primary Care Physicians as Gatekeepers in Managed Care: Primary Care Physicians' and Dermatologists' Skills at Secondary Prevention of Skin Cancer. *Arch Dermatol*. 1996 Sep 1;132(9):1030–8.

173. Lowell BA, Froelich CW, Federman DG, Kirsner RS. Dermatology in primary care: Prevalence and patient disposition. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(2):250–5.
174. Oliveria SA, Heneghan MK, Cushman LF, Ughetta EA, Halpern AC. Skin cancer screening by dermatologists, family practitioners, and internists: barriers and facilitating factors. *Arch Dermatol.* 2011 Jan;147(1):39–44.
175. Kovalyshyn I, Dusza SW, Siamas K, Halpern AC, Argenziano G, Marghoob AA. The impact of physician screening on melanoma detection. *Arch Dermatol.* 2011 Nov;147(11):1269–75.
176. Wernli KJ, Henrikson NB, Morrison CC, Nguyen M, Pocobelli G, Blasi PR. Screening for Skin Cancer in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2016 Jul 26;316(4):436–47.
177. McGuire ST, Secrest AM, Andrulon R, Ferris LK. Surveillance of patients for early detection of melanoma: patterns in dermatologist vs patient discovery. *Arch Dermatol.* 2011 Jun;147(6):673–8.
178. Geller AC, Johnson TM, Miller DR, Brooks KR, Layton CJ, Swetter SM. Factors associated with physician discovery of early melanoma in middle-aged and older men. *Arch Dermatol.* 2009 Apr;145(4):409–14.
179. De Giorgi V, Gori A, Alfaioli B, Rossari S, Grazzini M, Pata MA, et al. Early diagnosis for melanoma: is open access to skin cancer clinics really significant? A prospective study. *Prev Med (Baltim).* 2010 Sep;51(3–4):334–5.

180. Weinstock MA, Martin RA, Risica PM, Berwick M, Lasater T, Rakowski W, et al. Thorough skin examination for the early detection of melanoma. *Am J Prev Med.* 1999 Oct;17(3):169–75.
181. Rigel DS, Russak J, Friedman R. The evolution of melanoma diagnosis: 25 years beyond the ABCDs. *CA Cancer J Clin.* 2010 Sep 1;60(5):301–16.
182. Geller AC, Miller DR, Lew RA, Clapp RW, Wenneker MB, Koh HK. Cutaneous melanoma mortality among the socioeconomically disadvantaged in Massachusetts. *Am J Public Health.* 1996;86(4):538–43.
183. Cortez JL, Vasquez J, Wei ML. The impact of demographics, socioeconomics, and health care access on melanoma outcomes. *J Am Acad Dermatol.* 2021 Jun 1;84(6):1677–83.
184. Kantor J, Kantor DE. Routine dermatologist-performed full-body skin examination and early melanoma detection. *Arch Dermatol.* 2009 Aug;145(8):873–6.
185. Dessinioti C, Geller AC, Stergiopoulou A, Swetter SM, Baltas E, Mayer JE, et al. Association of Skin Examination Behaviors and Thinner Nodular vs Superficial Spreading Melanoma at Diagnosis. *JAMA dermatology.* 2018 May 1;154(5):544–53.
186. Stoecker W V., Rader RK, Rabinovitz HS, Oliviero M, Calcara DA, Malters JM, et al. Patient concern as a predictor of cutaneous malignancy. *Br J Dermatol.* 2016 Jan 1;174(1):222–4.

187. Omara S, Wen D, Ng B, Anand R, Matin RN, Taghipour K, et al. Identification of Incidental Skin Cancers Among Adults Referred to Dermatologists for Suspicious Skin Lesions. *JAMA Netw open*. 2020 Dec 16;3(12).
188. Alam M, Goldberg LH, Silapunt S, Gardner ES, Strom SS, Rademaker AW, et al. Delayed treatment and continued growth of nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2011 May;64(5):839–48.
189. Hennrikus D, Girgis A, Redman S, Sanson-Fisher RW. A Community Study of Delay in Presenting With Signs of Melanoma to Medical Practitioners. *Arch Dermatol*. 1991 Mar 1;127(3):356–61.
190. Schmid-Wendtner MH, Baumert J, Stange J, Volkenandt M. Delay in the diagnosis of cutaneous melanoma: an analysis of 233 patients. *Melanoma Res*. 2002;12(4):389–94.
191. Carli P, De Giorgi V, Palli D, Maurichi A, Mulas P, Orlandi C, et al. Self-detected cutaneous melanomas in Italian patients. *Clin Exp Dermatol*. 2004 Nov;29(6):593–6.
192. Goldberg MS, Doucette JT, Lim HW, Spencer J, Carucci JA, Rigel DS. Risk factors for presumptive melanoma in skin cancer screening: American Academy of Dermatology National Melanoma/Skin Cancer Screening Program experience 2001-2005. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Jul;57(1):60–6.
193. Guy GP, Machlin SR, Ekwueme DU, Yabroff KR. Prevalence and costs of skin cancer treatment in the U.S., 2002-2006 and 2007-2011. *Am J Prev Med*. 2015 Feb 1;48(2):183–7.

194. Viola K V., Tolpinrud WL, Gross CP, Kirsner RS, Imaeda S, Federman DG. Outcomes of referral to dermatology for suspicious lesions: implications for teledermatology. *Arch Dermatol.* 2011 May;147(5):556–60.
195. Schwartz JL, Wang TS, Hamilton TA, Lowe L, Sondak VK, Johnson TM. Thin primary cutaneous melanomas: associated detection patterns, lesion characteristics, and patient characteristics. *Cancer.* 2002 Oct 1;95(7):1562–8.
196. Trolle L, Henrik-Nielsen R, Gniadecki R. Ability to self-detect malignant melanoma decreases with age. *Clin Exp Dermatol.* 2011 Jul;36(5):499–501.
197. Lenczowski E, Tung-Hahn E, Higareda J, McCormick C, Markoff T, Arffa M, et al. Video education to improve recognition of common benign and malignant cutaneous lesions and skin cancer prevention in the public. *Int J women's dermatology.* 2017 Jun 1;4(2):80–2.
198. Glasziou PP, Jones MA, Pathirana T, Barratt AL, Bell KJL. Estimating the magnitude of cancer overdiagnosis in Australia. *Med J Aust.* 2020 Mar 1;212(4):163–8.
199. Zalaudek I, Kittler H, Marghoob AA, Balato A, Blum A, Dalle S, et al. Time required for a complete skin examination with and without dermoscopy: a prospective, randomized multicenter study. *Arch Dermatol.* 2008 Apr;144(4):509–13.
200. Shetty A, Janda M, Fry K, Brown S, Yau B, Schuckmann L Von, et al. Clinical utility of skin cancer and melanoma risk scores for population

screening: TRoPICS study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021 May 1;35(5):1094–8.

9. ANEXOS

9. ANEXOS

9.1. Anexo A. Publicaciones derivadas del estudio

La línea de investigación principal ha dado lugar a la publicación del artículo original: **Iglesias-Puzas Á, Conde-Taboada A, Aranegui-Arteaga B, López-Bran E.** Development of a Prediction Model for Patients at Risk of Incidental Skin Cancer: A Multicentre Prospective Study. *Acta Derm Venereol.* 2021 Jul 13;101(7):adv00498. doi: 10.2340/00015555-3862.

Advances in dermatology and venereology

ActaDV

Acta Dermato-Venereologica

ActaDV

CLINICAL REPORT

 1/5

Development of a Prediction Model for Patients at Risk of Incidental Skin Cancer: A Multicentre Prospective Study

Álvaro IGLESIAS-PUZAS^{1,3}, Alberto CONDE-TABOADA^{1,3}, Beatriz ARANEGUI-ARTEAGA⁴ and Eduardo LÓPEZ-BRAN^{1,2}
¹Doctoral Program in Medical and Surgical Sciences, Complutense University of Madrid, ²Dermatology Department, Clínico San Carlos University Hospital, ³Dermatology Department, MD Anderson Cancer Center Madrid and ⁴Dermatology Department, Infanta Cristina University Hospital, Madrid, Spain

In the absence of guidelines recommending routine total-body skin examination, patient concern remains the main factor in seeking consultation regarding suspicion of skin cancer. This study explores gaps in patients' understanding of malignant skin lesions, through the factors associated with incidental skin cancer. Included patients had a confirmed histological diagnosis of basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma or melanoma. Tumour characteristics, patient demographics and other risk factors related to the development of skin cancer were obtained from each participant. The main measure was incidental skin cancer detection, using both binary logistic regression and Chi-squared Automatic Interaction Detection (CHAID) algorithm. Of the total tumours, 26.6% were detected incidentally. The following variables: male sex, living alone, long-axis diameter, tumour location, symptoms and time of disease evolution were independent predictors of incidental skin cancer. According to the CHAID algorithm, the most significant risk factor for incidental skin cancer was the absence of symptoms at diagnosis.

Key words: early diagnosis; incidental findings; projections and predictions; skin cancer.

Accepted Jul 1, 2021; Epub ahead of print Jul 5, 2021

Acta Derm Venereol 2021; 101: adv00498.

Corr: Álvaro Iglesias-Puzas, Dermatology Department, Hospital Universitario Clínico San Carlos, c/ Profesor Martín Lagos, s/n, ES-28040, Madrid, Spain. E-mail: alvaroigpu@gmail.com

SIGNIFICANCE

Incidental skin cancer diagnosed in routine dermatology consultations represents a significant proportion of the total diagnosed. This study contributes to current strategies to improve early diagnosis of cancer, by highlighting factors that can trigger or act as barriers to skin cancer detection and seeking consultation. Incidental skin cancer appears to be related to both patient and tumour characteristics, with symptoms, time of evolution, family history of skin cancer, sex and living alone being the major contributors to patients taking notice of any changes or newly appearing skin lesions.

and clinical history of changes continue to be key in the detection of skin neoplasms, despite the *in vivo* diagnostic techniques now available (5).

There is clear evidence that exploration of the surface of the skin, either by a doctor or by patients themselves, is effective in the diagnosis of skin cancer (6, 7). However, few studies have focused on assessing how patients come to detect and consult their doctors about these lesions (8). Understanding of the reasons for a skin-cancer patient's first encounter with the health system could serve as a way of determining where to focus specific efforts to improve the results of interventions for skin cancer (9). The aim of this study is to determine what factors are related to a malignant lesion going unnoticed by the patients themselves and being detected incidentally. Risk stratification to enable targeted screening of those individuals at high risk of developing an unsuspected skin cancer may improve the value of early detection initiatives.

MATERIALS AND METHODS

Study design and data collection

An observational, cross-sectional, descriptive study was carried out in 3 hospitals in the Madrid region from November 2020 to March 2021. The study included 2 hospitals under direct public management and 1 private hospital, in order to better represent the existing resources for skin cancer diagnosis in Spain. Hospital Clínico San Carlos and Hospital Universitario Infanta Cristina are public hospitals that only treat patients referred from primary healthcare centres, while Hospital MD Anderson Cancer Center treats patients with a private health insurance scheme, and thus does not require an external referral. Referrals from other healthcare professionals to the dermatologist within the same hospital are possible for all 3 centres. The study was approved by the Ethics and

This is an open access article under the CC BY-NC license. www.medicaljournals.se/acta
Society for Publication of Acta Dermato-Venereologica

doi: 10.2340/00015555-3862
Acta Derm Venereol 2021; 101: adv00498

9.2. Anexo B. Aprobación del Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario Clínico San Carlos



Hospital Clínico San Carlos

Comunidad de Madrid

Informe Dictamen Favorable

C.I. 20/141-E

12 de marzo de 2020

CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 04/03/2020, acta 3.1/20 ha evaluado la propuesta de Tesis

Título: "Estudio sobre los factores que determinan la detección de lesiones cutáneas malignas".

Código Interno: 20/141-E_Tesis

Doctorando: Dr. Álvaro Iglesias Puzas.

Tutor de la Tesis: Dr. Alberto Conde Taboada.

Director de la Tesis: Dr. Eduardo López Bran.

Versión Protocolo Evaluada: Versión 1. 8 de Febrero de 2020.

Versión Hoja Información al Paciente Evaluada: sin versión.

Que en este estudio:

- o Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- o Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- o La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- o El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- o Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa legal aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité **informa favorablemente** sobre la realización de dicha Tesis.

Lo que firmo en Madrid, a 12 de marzo de 2020

Fdo. Dra. Mar García Arenillas
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

9.3. Anexo C. Hoja de información al participante

TÍTULO DEL ESTUDIO: Estudio sobre los factores que determinan la detección de lesiones cutáneas malignas.

INVESTIGADORES: Álvaro Iglesias Puzas^{1,3}, Alberto Conde Taboada^{1,3}, Beatriz Aranegui Arteaga², Eduardo López Bran¹.

CENTROS: ¹Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Clínico San Carlos. ²Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Infanta Cristina. ³Servicio de Dermatología, Hospital MD Anderson Cancer Center.

Este documento tiene por objeto facilitarle información sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Clínico San Carlos.

Si decide participar en el mismo, debe recibir información personalizada del investigador, **leer antes este documento** y hacer todas las preguntas que precise para comprender los detalles sobre el mismo. Si así lo desea, puede llevar el documento, consultarlo con otras personas, y tomar el tiempo necesario para decidir si participar o no.

La participación en este estudio es completamente **voluntaria**. Puede decidir no participar o, si acepta hacerlo, cambiar de parecer retirando el consentimiento en cualquier momento sin tener que dar explicaciones. Le aseguramos que esta decisión no afectará a su relación con el médico ni a la asistencia sanitaria a la que Ud. tiene derecho.

¿Cuál es el propósito del estudio?

El objetivo principal de este estudio es describir quiénes son los principales implicados en identificar por primera vez un cáncer cutáneo en la población general. Así como estudiar los factores relacionados y las diferencias en la detección de los principales tipos de cáncer cutáneo.

¿Por qué me ofrecen participar a mí?

Ud. es invitado a participar porque padece un cáncer cutáneo que ha motivado que sea derivado o tratado en este servicio.

¿En qué consiste mi participación?

Su participación consiste en que podamos revisar su historia clínica, que figura en nuestro hospital, para la recogida de los datos previamente indicados.

Además, deberá proporcionar información sobre quién detectó esa lesión, sus síntomas, sus antecedentes personales o familiares de cáncer cutáneo, entre otros. La inclusión de los datos de las historias se realizará a lo largo del tiempo estimado de duración del estudio, que se prevé en 12-18 meses. El investigador puede decidir finalizar el estudio antes de lo previsto o interrumpir su participación. En todo caso se le informará de los motivos de su retirada.

¿Qué molestias o inconvenientes tiene?

Debido a que el estudio se realizará con carácter prospectivo (desde el momento actual hacia adelante) y basándose en los datos recogidos en la historia clínica, no le ocasionará ninguna molestia.

¿Obtendré algún beneficio por participar?

No se espera que Ud. obtenga beneficio directo por participar en el estudio. La investigación pretende descubrir aspectos relacionados con la detección de

lesiones cutáneas malignas. Esta información podrá ser de utilidad en un futuro para otras personas.

¿Recibiré la información que se obtenga del estudio?

Si Ud. lo desea, se le facilitará un resumen de los resultados del estudio.

¿Se publicarán los resultados de este estudio?

Los resultados de este estudio serán remitidos a publicaciones científicas para su difusión, pero no se transmitirá ningún dato que pueda llevar a la identificación de los participantes.

¿Cómo se protegerá la confidencialidad de mis datos?

Sus datos serán recogidos y conservados hasta finalizar el estudio de modo: seudonimizado, que quiere decir que sus campos de información personal se reemplazarán dentro del registro por uno o más identificadores artificiales, de modo que los datos no puedan atribuirse a un interesado sin utilizar información adicional.

Todos los datos relativos a usted y a su salud que se recojan durante el transcurso del estudio sólo serán utilizados para la realización del mismo y otros posibles estudios futuros relacionados con su patología y que sean aprobados previamente por un Comité de Ética de la Investigación. Sus datos se gestionarán bajo la confidencialidad más estricta: su nombre y su información médica personal se sustituirán por un código para que no pueda identificarse a ningún participante individual. La única persona que tendrá acceso a la clave de códigos es el investigador principal del estudio. El responsable del tratamiento de sus datos es el Centro, que guardará todas las medidas de seguridad necesarias para la protección de sus datos. De acuerdo

con la nueva Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, usted puede ejercer sus derechos de acceso, modificación, oposición y supresión de datos. También tiene derecho a limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio, en la medida que sean aplicables.

Para ejercitar estos derechos, diríjase al investigador principal del estudio *Álvaro Iglesias Puzas*, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Tfno. 913303000 Extensión 3229 o en la siguiente dirección de correo electrónico: alvaro.iglesias@salud.madrid.org. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho/a. Para obtener información más detallada puede consultar el siguiente enlace:

<https://www.aepd.es/sites/default/files/2019-10/guia-ciudadano.pdf>.

¿Existen intereses económicos en este estudio?

Esta investigación es promovida por *Álvaro Iglesias Puzas*, *Alberto Conde Taboada*, *Beatriz Aranegui Arteaga* y *Eduardo López Bran*. (servicios de Dermatología del Hospital Clínico San Carlos, Hospital Universitario Infanta Cristina y Hospital MD Anderson Cancer Center de Madrid).

Ninguno de los investigadores recibirá retribución específica por la dedicación al estudio.

Ud. no será retribuido por participar.

Muchas gracias por su colaboración

9.4. Anexo D. Consentimiento informado

TÍTULO: Estudio sobre los factores que determinan la detección de lesiones cutáneas malignas.

Yo,

Leí la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se me entregó, pude conversar con:

....., y hacer todas las preguntas sobre el estudio necesarias.

Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Accedo a que se utilicen mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante: "Sus datos serán recogidos y conservados hasta finalizar el estudio de modo: Anonimizado, que quiere decir que sus campos de información personal se reemplazarán dentro del registro por uno o más identificadores artificiales, de modo que los datos no puedan atribuirse a un interesado sin utilizar información adicional.

Todos los datos relativos a usted y a su salud que se recojan durante el transcurso del estudio sólo serán utilizados para la realización del mismo y otros posibles estudios futuros relacionados con su patología y que sean aprobados previamente por un Comité de Ética de la Investigación. Sus datos se gestionarán bajo la confidencialidad más estricta: su nombre y su información médica personal se sustituirán por un código para que no pueda

identificarse a ningún participante individual. La única persona que tendrá acceso a la clave de códigos es el investigador principal del estudio. El responsable del tratamiento de sus datos es el Centro, que guardará todas las medidas de seguridad necesarias para la protección de sus datos. De acuerdo con la nueva Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, usted puede ejercer sus derechos de acceso, modificación, oposición y supresión de datos. También tiene derecho a limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio, en la medida que sean aplicables”.

Para ejercitar estos derechos, diríjase al investigador principal del estudio *Álvaro Iglesias Puzas*, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Tfno. 913303000 Extensión 3229 o en la siguiente dirección de correo electrónico: alvaro.iglesias@salud.madrid.org. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho/a. Para obtener información más detallada puede consultar el siguiente enlace: <https://www.aepd.es/sites/default/files/2019-10/guia-ciudadano.pdf>.

- Presto libremente mi conformidad para participar en este estudio.

Fdo.: El/la participante,

Fdo.: El/la investigador/a que solicita el
consentimiento

9.5. Anexo E. Fuentes de Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

