

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

DOCTORADO EN MEDICINA

PROGRAMA 3139 MEDICINA (RD99/2011)

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLÒGIA



“EPIDEMIOLOGÍA DEL CARCINOMA
BASOCELULAR EN NUESTRO MEDIO”

Doctorando:

Ramón García Ruiz

Directores de tesis doctoral:

Dra. Almudena Mateu Puchades
Dr. Víctor Alegre de Miquel

Tutor de tesis doctoral:

Dr. Víctor Alegre de Miquel

Fecha de depósito: Abril de 2024

Índice

1. Introducción.....	7
2. Justificación del estudio	11
3. Hipótesis de trabajo y objetivos	11
3.1. Hipótesis de trabajo	11
3.2. Objetivo principal.....	11
3.3. Objetivos secundarios.....	11
4. Material y métodos	12
4.1. Diseño del estudio	12
4.2. Población de estudio	12
4.3. Criterios de selección.....	12
4.3.1. Criterios de inclusión.....	12
4.3.2. Criterios de exclusión	13
4.4. Variables	13
4.4.1. Datos sociodemográficos y clínicos generales del paciente	13
4.4.2. Datos de cada carcinoma basocelular	13
4.5. Análisis estadístico.....	13
4.6. Desarrollo cronológico	14
4.7. Memoria económica.....	14
5. Aspectos éticos	14
6. Resultados	15
6.1. Muestra obtenida.....	15
6.2. Características demográficas de la muestra.....	15
6.2.1. Sexo	15

6.2.2.	Fototipos	15
6.2.3.	Tumores por persona.....	16
6.2.4.	Edad al diagnóstico	17
6.2.5.	Edad primer basocelular	18
6.2.6.	Tamaño	18
6.2.7.	Tiempo a diagnóstico.....	19
6.2.8.	Relación tamaño - tiempo a diagnóstico	19
6.2.9.	Seguimiento.....	20
6.2.10.	Localización.....	21
6.2.11.	Subtipos clínicos.....	24
6.2.12.	Confirmación histológica.....	25
6.2.13.	Subtipo histológico.....	26
6.2.14.	Modelo predictivo del riesgo de CBCs sucesivos	29
6.2.15.	Tumores sincrónicos.....	31
6.2.16.	Tumores metacrónicos	34
6.3.	Factores de riesgo	35
6.3.1.	Antecedente personal de carcinoma basocelular	36
6.3.2.	Edad	36
6.3.3.	Sexo	36
6.3.4.	Fototipo.....	37
6.3.5.	Hábitos tóxicos.....	38
6.3.6.	Daño actínico	39
6.3.7.	Profesión de riesgo	40
6.3.8.	Radioterapia	42
6.3.9.	Inmunosupresión	42

6.4.	Tratamiento	48
6.4.1.	Cirugía.....	50
6.4.2.	Exéresis tangencial y electrocoagulación.....	51
6.4.3.	Cirugía de Mohs.....	52
6.4.4.	Crioterapia.....	52
6.4.5.	Imiquimod	53
6.4.6.	Terapia fotodinámica.....	54
6.4.7.	Radioterapia	54
6.4.8.	Diagramas de flujo y tablas de tratamientos y resultados	55
6.4.9.	Bordes en cirugía	58
6.4.10.	Infiltración perineural.....	64
6.4.11.	Factores predictores de recidiva	66
6.5.	Incidencia poblacional.....	70
7.	Conclusiones y discusión.....	73
7.1.	Conclusiones	73
7.1.1.	Epidemiología y características de la muestra	73
7.1.2.	Factores de riesgo.....	77
7.1.3.	Tratamientos y resultados.....	79
7.2.	Limitaciones del estudio	82
7.3.	Conclusiones finales sobre los objetivos de la Tesis	83
8.	Anexo 1 – Información del estudio para pacientes.....	85
9.	Anexo 2 – Aprobación CEIC.....	86
10.	Bibliografía.....	88

1. Introducción

El carcinoma basocelular (CBC) es el cáncer más frecuente en el ser humano^{1, 2}, tanto entre los propiamente dermatológicos como globalmente. Surge del estrato basal de la epidermis y sus anejos^{3, 4}, lo que condiciona de manera muy importante su evolución y características clínicas.

Aunque clásicamente se los denominaba “epiteliomas”, por su baja tasa metastásica, resulta más adecuado el término “carcinoma”, ya que sí que tienen la capacidad de ser localmente invasivos, agresivos y de destruir tanto la piel como las estructuras subyacentes.

Sin embargo, al tratarse de un tumor con una incidencia muy elevada, y con unas tasas de curación muy altas con múltiples opciones terapéuticas, hay escasos registros que hayan permitido realizar estudios epidemiológicos amplios¹.

Los diversos estudios epidemiológicos que se han realizado, apuntan incidencias geográficamente muy variables, entre $<1/100.000$ hab-a (Kenia)⁵ y $>1500/100.000$ hab-a (Australia)⁶, con una incidencia en nuestro medio en torno a los $250/100.000$ hab-a⁷.

En España, hay pocos trabajos epidemiológicos al respecto, a destacar los realizados en Soria entre los años 1998 y 2000⁸ y otro en Girona entre 1994 y 2007⁹ (con una ampliación posterior en 2012⁷). Ambos utilizan datos de registros de pacientes, por lo que no se recogen registros individuales de tumores (y sabiendo que la tasa de segundos tumores es alta, es un sesgo importante), y obtienen incidencias brutas similares en el entorno de los 150 tumores por 100.000 hab-a.

En un estudio posterior, metodológicamente más correcto, pero sólo durante un año, se recogieron en la comarca del Barcelonés, todos los diagnósticos de carcinoma basocelular, obteniéndose una incidencia bruta estimada de $253,2/100.000$ hab-a¹⁰.

Además de la diferencia en estos estudios en nuestro medio, existe evidencia en múltiples estudios de que la incidencia está aumentando globalmente, y de manera más acusada para las mujeres^{1, 11, 12}.

Por otra parte, progresivamente y de manera más sólida durante las últimas décadas, se ha establecido que existen factores de riesgo para el desarrollo de CBC:

- Exposición a radiación ultravioleta (UV)^{13, 14, 15} - aparentemente con efecto especialmente acusado en la infancia^{16, 17}. Esto incluye también el uso de cabinas de rayos UV^{12, 18, 19} con finalidad estética o terapéutica^{20, 21} y la exposición

laboral. Algunos estudios apuntan que la exposición intensa e intermitente incrementa en mayor medida el riesgo que la exposición crónica sin quemaduras^{17, 22, 23}, y otros estudios afirman que esta segunda no lo aumenta en absoluto.

- Exposición a arsénico²⁴ - Aunque infrecuente en la actualidad, estos pacientes desarrollan múltiples tumores y alteraciones cutáneas bien documentadas.
- Radioterapia^{25, 26, 27} - El efecto de la radioterapia sobre el ADN, como radiación ionizante que es, está bien documentado, incrementando sustancialmente el riesgo de, frecuentemente, múltiples CBCs en el campo tratado.
- Fototipo - Los fototipos más bajos, por su mayor sensibilidad al daño solar y tendencia a la quemadura, tienen un riesgo mayor como se demuestra en múltiples estudios y metaanálisis²⁸.
- Historia previa de carcinoma basocelular - De hecho, el mayor “factor” de riesgo demostrado. Alrededor del 40% de los pacientes afectos de un carcinoma basocelular, presentarán un segundo tumor de este tipo, especialmente en los 5 años posteriores al primer diagnóstico^{29, 30}.
- Variantes genéticas - Aunque complejas de estudiar (e imprácticas en el momento tecnológico-sanitario actual), varios estudios postulan la influencia de los polimorfismos en ciertos genes (MC1R, ASIP, TYR...) como factores de riesgo en el desarrollo temprano, frecuencia global y multiplicidad^{31, 32, 33}.
- Enfermedades hereditarias - Las enfermedades en las que está bien documentado el incremento de riesgo son las siguientes: Síndrome de Carcinoma Basocelular Nevoide (Síndrome de Gorlin), Síndrome de Rombo, Síndrome de Bazex-Dupré-Christol, Xeroderma Pigmentoso, Síndrome de Muir Torre y Albinismo oculocutáneo. Si bien en nuestro servicio existen casos de la mayoría de estas infrecuentes patologías, en nuestra muestra, en el periodo estudiado no se incluyó ninguno de ellos (al no ser diagnosticados en dicho periodo de CBC).
- Inmunosupresión - La inmunosupresión crónica (como en los trasplantados, afectos por enfermedades autoinmunes, enfermos oncológicos, especialmente con discrasias sanguíneas, o los pacientes con VIH), puede incrementar el riesgo de padecer un carcinoma basocelular, si bien no de forma tan llamativa como para los carcinomas epidermoides^{34, 35, 36}.

- Estilo de vida y tóxicos - Especialmente la exposición a tabaco y alcohol, han sido vinculados con resultados variables al riesgo de desarrollar carcinoma basocelular^{37, 38, 39, 40}.

Afortunadamente, el arsenal terapéutico disponible es amplio, y la eficacia de todas las terapias disponibles es alta, con elevados índices de curación primaria y bajas tasas de recidiva:

- Cirugía - Considerado el tratamiento general de elección para los tumores que no sean de alto riesgo en todos los pacientes en los que sea factible exéresis con márgenes adecuados (2-5mm según autores y guías)⁴¹. Las recidivas son infrecuentes, en el rango de <1%-8% a 5 años ^{42, 43, 44}.
- Cirugía micrográfica de Mohs - En todos los metaanálisis realizados, el tratamiento con mayor eficacia y menor tasa de recurrencias, limitado a casos seleccionados sin embargo, por la complejidad técnica, el tiempo y el coste^{45, 46}. El riesgo de recidiva es variable según estudios, pero es aproximadamente entre una tercera y una cuarta parte del que sería con una exéresis estándar en estudios comparativos (entre el 0,2% y el 1%)^{45, 47, 48}.
- Exéresis tangencial-electrocoagulación - Aunque con menos escenarios de uso, esta técnica más rápida y menos invasiva, resulta adecuada según los últimos consensos europeos⁴¹ para el tratamiento de tumores pequeños de bajo riesgo, con eficacia y resultados estéticos marginalmente inferiores a la cirugía tradicional^{49, 50, 51, 52}.
- Crioterapia - De forma análoga a la opción anterior, el tratamiento destructivo con nitrógeno líquido se considera aceptable e incluso recomendable para tumores de bajo riesgo de recidiva, en pacientes seleccionados que sean malos candidatos para cirugía escisional estándar^{41, 53, 54}. Sus recidivas sin embargo resultan más frecuentes, en el rango del 2 al 39% en 5 años⁴⁹.
- Imiquimod - Otra opción de tratamiento conservadora, sea por las características del paciente o de su carcinoma basocelular. Limitada ocasionalmente por la intensidad de la reacción local y la duración del tratamiento, su eficacia está contrastada ampliamente en la literatura^{55, 56, 57}, con una tasa de recidivas algo superior a la de la crioterapia en estudios comparativos, entre el 2 y el 20%⁵⁸.
- Terapia fotodinámica (TFD) - Este tratamiento puede considerarse para pacientes con variantes no agresivas de bajo riesgo, preferiblemente en tumores

con menos de 2mm de grosor macroscópico y en los que la cirugía no sea la opción primaria⁴¹. No se aconseja en localizaciones centrofaciales ni en tumores morfeiformes, pigmentados ni micronodulares, pues su grosor excede a la penetración del compuesto. La tasa de respuestas es algo inferior y las recidivas son más frecuentes que con otras modalidades conservadoras, entre el 6 y el 38%^{53, 57, 59, 60}.

- Radioterapia - La radioterapia es una alternativa válida a la cirugía en pacientes con enfermedad avanzada, tumores inoperables, operables pero con grandes secuelas esperables o para aquellos que rechacen la cirugía. También forma parte del arsenal terapéutico en las recidivas, exéresis incompletas o tumores de alto riesgo (especialmente en aquellos con infiltración perineural). Los diversos regímenes utilizados, así como las modalidades (superficial, electrones, fotones alta energía, braquiterapia, de contacto) tienen eficacias similares y se eligen según el escenario clínico y la disponibilidad^{61, 62, 63, 64, 65}.
- Terapia dirigida e Inmunoterapia - El advenimiento de la terapia molecularmente dirigida (inhibidores de la vía Hedgehog: vismodegib^{66, 67} y sonidegib^{68, 69}), así como inmunoterapia específica (anti-PD1: cemiplimab⁷⁰) en los últimos años, ha abierto nuevas opciones para los pacientes con tumores localmente avanzados, con extensión ganglionar o metastásicos. Ninguno de nuestros pacientes recibió estas terapias al ser más recientes que nuestro periodo de estudio.
- Quimioterapia - En desuso, principalmente reservada a casos metastásicos, refractarios a las terapias dirigidas y realizada con esquemas basados en platinos con respuestas pobres⁷¹.
- Otras terapias: Láser CO₂, Nd:YAG, 5-fluorouracilo, metotrexato, electroquimioterapia... Existen multitud de tratamientos descritos en la literatura, con eficacias demostradas de forma variable. Sin embargo, ante la variedad de opciones disponibles, múltiples terapias han caído en desuso o no han ido más allá del reporte de casos anecdóticos o series cortas^{72, 73, 74, 75}.

Así pues, nos encontramos ante un tumor tremendamente frecuente, del que se conocen múltiples factores causantes o de riesgo, con un abanico amplio de modos de presentación y de opciones de tratamiento.

2. Justificación del estudio

Como ya se ha expuesto, la falta de estudios exhaustivos y recientes en nuestro medio, deja un importante hueco en nuestro conocimiento del carcinoma basocelular.

Creemos que es esencial la realización de este estudio epidemiológico, para definir con certeza y gran potencia estadística, las características epidemiológicas tanto de los pacientes como de sus tumores.

Las herramientas informáticas puestas a nuestro servicio a raíz de la digitalización de la historia clínica en nuestro hospital, implantada prácticamente de forma completa desde 2009, posibilita recabar de forma sistemática, los datos de todos los pacientes adscritos a nuestra área sanitaria, dando gran fiabilidad al estudio.

3. Hipótesis de trabajo y objetivos

3.1. Hipótesis de trabajo

La epidemiología real del carcinoma basocelular en nuestro medio es diferente a la descrita previamente. La incidencia reportada está infraestimada, y la tendencia alcista de la misma necesita confirmación. Los factores de riesgo conocidos, los tratamientos disponibles y sus resultados, la frecuencia y factores de riesgo de recidivas y segundos tumores que se han publicado previamente, puede que no sean aplicables a nuestra población, por lo que hay que estudiar si lo son. Es posible desarrollar un modelo matemático simplificado para predecir el riesgo de CBCs sucesivos.

3.2. Objetivo principal

- Describir la epidemiología del carcinoma basocelular en nuestro medio.

3.3. Objetivos secundarios

1. Encontrar tendencias temporales de incidencia (globales y por subgrupos).
2. Definir grupos y factores de riesgo (ambientales, personales, familiares...).
3. Determinar la eficacia de los diversos tratamientos.
4. Establecer la incidencia y factores de riesgo de las recidivas.

5. Establecer la incidencia y factores de riesgo de segundos tumores.
6. Generar un modelo matemático de predicción del riesgo de nuevos CBCs.

4. Material y métodos

4.1. Diseño del estudio

Se ha llevado a cabo un estudio observacional retrospectivo.

4.2. Población de estudio

Mediante el uso de las herramientas de explotación de datos implantadas en el sistema Orion de gestión de historias clínicas del Departamento Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia, se recuperaron todas las referencias de carcinoma basocelular (y los términos y variantes relacionados) tanto en la historia de Dermatología como en el resto de especialidades médicas, entre los años 2010 y 2016 (tras la informatización completa en hospital y centros de especialidades adscritos).

Se revisaron las historias clínicas de dichos pacientes, descartando aquellos que, bien por la histología o por el curso evolutivo, se descartó el diagnóstico. En total, se planteó el objetivo de analizar en torno a la mitad de las historias recogidas (seleccionadas de forma aleatoria), debido al enorme volumen de datos.

4.3. Criterios de selección

4.3.1. Criterios de inclusión

Todos aquellos pacientes con lesiones con único diagnóstico propuesto de carcinoma basocelular.

Todos aquellos con confirmación histológica de carcinoma basocelular.

Todos aquellos pacientes de Dermatología sin necesidad de confirmación histológica en los casos en los que no se plantea un diagnóstico diferencial, y el seguimiento permite certeza en el diagnóstico.

4.3.2. *Criterios de exclusión*

Pacientes que por análisis anatomopatológico o por seguimiento evolutivo, se descartó el diagnóstico de carcinoma basocelular.

4.4. Variables

4.4.1. *Datos sociodemográficos y clínicos generales del paciente*

Sexo (según las recomendaciones actuales, se consideró el sexo asignado al nacimiento según anatomía externa y genotipo cromosómico como el factor definitorio), fecha de nacimiento, fototipo, comorbilidades, otros tumores (incluyendo carcinomas basocelulares previos al tiempo del estudio, y edad del primero), inmunosupresión, hábitos tóxicos, profesiones de riesgo, daño solar (especificando entre crónico y quemaduras), edad y causa de exitus (de darse).

4.4.2. *Datos de cada carcinoma basocelular*

Edad al diagnóstico, tiempo de evolución, tamaño, localización, subtipo clínico, procedencia de la consulta, confirmación y datos histológicos (incluyendo resolución/bordes libres), tratamiento, demora del tratamiento, tiempo de recidiva (en el caso de haberla), sus tratamientos y tiempos de seguimiento.

4.5. Análisis estadístico

Los datos obtenidos han sido recogidos en una base de datos específica preparada en Access 2016 (posteriormente actualizada a Access 365), y analizados mediante la suite estadística SPSS 22.0. También se ha utilizado la hoja de cálculo Excel 365 para realizar tablas con cálculos dinámicos durante el estudio y el análisis y estratificación de los datos.

Para el contraste de hipótesis, se analizaron las variables cualitativas mediante pruebas de Chi cuadrado (y test exacto de Fisher para los casos con grupos menores de 5), y las cuantitativas mediante t de Student para muestras independientes, U de Mann-Whitney cuando se requiriese un test no paramétrico o ANOVA según el número de grupos a analizar. Para estos casos, se aceptaron varianzas iguales cuando la prueba de Levene lo permitió. Las correlaciones se analizaron mediante el coeficiente de regresión lineal de Pearson. Se exigirá una significación $>95\%$ ($p < 0,05$).

4.6. Desarrollo cronológico

La recogida de datos mediante el estudio retrospectivo de las historias clínicas informatizadas, ha ocupado la mayor parte del tiempo dedicado a la elaboración de esta tesis. En concreto 6 años desde el inicio de la tesis hasta el primer año de prórroga. Durante el último año, se ha completado el análisis estadístico, realizado y revisado la redacción final y el resto de preparativos para la presentación de la Tesis.

4.7. Memoria económica

El Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia ha corrido con el único gasto asociado, que ha sido la financiación de la VPN (Red Privada Virtual) para facilitar la recogida de los datos sin necesidad de estar presencialmente en el centro sanitario (y especialmente durante los años de pandemia). No se nos ha ofrecido una cuantificación de dicho coste.

El estudio, al realizarse casi íntegramente por el investigador principal, en su propio tiempo y con sus propios recursos, no ha generado gasto adicional alguno al mismo.

5. Aspectos éticos

No existe ningún tipo de intervención sobre pacientes en este estudio, por lo que, según las guías actuales, no es necesario disponer de consentimiento informado. Asimismo, en la información recabada no figuran datos identificativos directos ni indirectos en cumplimiento de la Ley Orgánica de Protección de Datos (y la posterior actualización acorde a la Unión Europea y al Reglamento General de Protección de Datos).

Se redactó una hoja informativa a disposición de pacientes y profesionales que soliciten información sobre el estudio. Se adjunta en el anexo 1.

Se presentó el proyecto al Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) de nuestro hospital, obteniéndose el informe favorable del mismo (30 de Junio de 2017, Código CEIC: 76/17). Se adjunta en el anexo 2.

No se han utilizado herramientas de inteligencia artificial (IA) para la redacción del texto de la Tesis ni el análisis de los datos ni resultados.

6. Resultados

6.1. Muestra obtenida

Mediante la selección previamente descrita, se hallaron más de 30.000 referencias (entradas en las historias clínicas) en el sistema informático, correspondientes a 7425 pacientes únicos.

Se revisaron 3057 historias (un 41,2% de la muestra inicial), obteniéndose 2171 pacientes que cumplieran de inclusión y no de exclusión. Esto implica que se descartan un 29% de las historias inicialmente seleccionadas (siendo un 71% válidas).

Tras analizar las historias completas de dichos pacientes, se recolectaron datos de los mismos y de los carcinomas basocelulares aparecidos durante el periodo de estudio, siendo el total de 4047 tumores.

6.2. Características demográficas de la muestra

Además de la explicación, se presentan los resultados con tablas, estadísticos y gráficos correspondientes. Los datos estadísticamente significativos, se marcan en **negrita** y subrayado en las tablas, y los no significativos pero relevantes, en *cursiva*.

6.2.1. Sexo

Se registraron 1063 hombres y 1108 mujeres.

6.2.2. Fototipos

Si nos fijamos en los fototipos de los pacientes, el más frecuente es el II, siendo el 66,4% de todos los pacientes recogidos. Hay un porcentaje similar (14% y 19% respectivamente) de fototipos I y III, y sólo 3 casos de fototipo IV, por lo que la media queda a efectos prácticos en 2. No hubo ningún caso en fototipos V y VI.

Tabla 1 - Fototipos - Distribución

	Fototipo	
	Frecuencia	Porcentaje
<i>I</i>	124	<i>14,3</i>
<i>II</i>	574	66,4
<i>III</i>	164	<i>19,0</i>
<i>IV</i>	3	<i>0,2</i>
Total	865	100,0
Sin datos	1306	
Total	2171	100,0

Tabla 2 - Fototipos - Estadística

Estadísticos	
Fototipo	
Registrados	865
Sin datos	1306
Media	2,05

6.2.4. Edad al diagnóstico

Al respecto de la edad media al diagnóstico en los tumores detectados durante el seguimiento, fue globalmente de 72,7 años, siendo de 74 años para los hombres y de 71,1 años para las mujeres. Aunque la diferencia no es grande en términos relativos, el enorme tamaño muestral permite encontrar significación hasta para este dato ($p < 0,0005$). El rango de edades fue de 28 a 100 años.

Gráfico 1 - Edad al diagnóstico

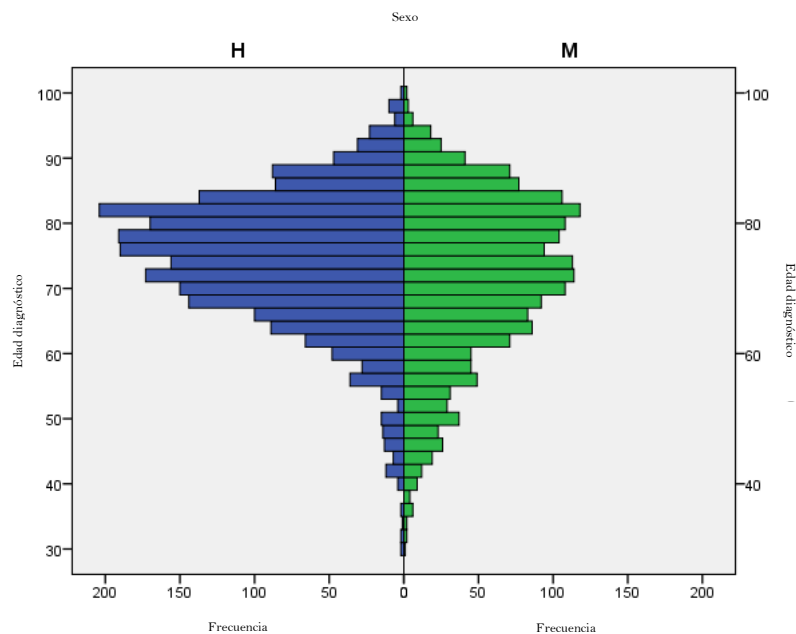


Tabla 6 - Edad al diagnóstico - Distribución

Estadísticas de grupo					
	Sexo	N	<u>Media</u>	Desviación estándar	Media de error estándar
Edad diagnóstico (años)	Hombres	2266	<u>73,96</u>	10,281	,216
	Mujeres	1781	<u>71,11</u>	12,645	,300

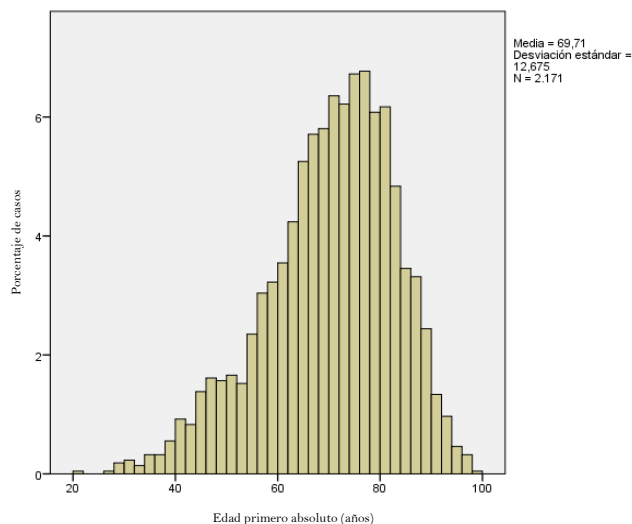
Tabla 7 - Edad al diagnóstico - Sexo - Prueba t-Student

Prueba de muestras independientes										
		Levene calidad de σ^2		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	<u>Sig.</u> <u>(bilat.)</u>	Dif. medias	Dif. error estándar	95% IC	
									Inf.	Sup.
Edad diagnóstico (a)	Se asumen σ^2 iguales	102,422	,000	7,898	4045	<u>,000</u>	2,847	,360	2,140	3,553

6.2.5. Edad primer basocelular

También se puede analizar la edad del primer basocelular detectado durante el seguimiento, cuyas medias son algo inferiores e igualmente más precoces en mujeres: 71,6 años de promedio, 72,6 años en hombres y 70,6 años en mujeres, con significación estadística conjunta ($p < 0,0005$).

Gráfico 2 - Edad primer basocelular



Más relevante resultaría la edad del primer basocelular diagnosticado en cada paciente en términos absolutos (incluyendo los previos al periodo de seguimiento). En este caso, el primer tumor se presenta como media a los 69,7 años, siendo igualmente más precoz en las mujeres (69,2 años) que en los hombres (70,3 años) pero sin alcanzar por completo significación estadística al ser la diferencia tan pequeña ($p = 0,052$). El rango de edades fue de 21 a 100 años.

Tabla 8 - Edad primer basocelular - Sexo - Prueba t-Student

		Prueba de muestras independientes								
		Levene calidad de σ^2		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	<u>Sig.</u> <u>(bilat.)</u>	Diferencia de medias	Dif. error estándar	95% IC	
									Inf.	Sup.
Edad 1ero	Se asumen	33,864	,000	3,759	2169	,000	1,971	,525	,943	3,000
Seguimiento (a)	σ^2 iguales									
Edad 1ero	Se asumen	27,664	,000	1,937	2169	,053	1,053	,544	-,013	2,120
Absoluto (a)	σ^2 iguales									

6.2.6. Tamaño

Se analizó el tamaño medio (calculado como la mitad de la suma del diámetro mayor y menor de la lesión) fue de 7,8mm. Aunque parece ser ligeramente superior en la población masculina (7,9mm vs 7,7mm), no se alcanzó significación estadística. El rango de tamaños fue de 1 a 50mm.

No hubo casos de extensión ganglionar ni metastásica en nuestra muestra.

Tabla 9 - Tamaño - Sexo

Estadísticas de grupo					
	Sexo	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Tamaño (mm)	Hombres	2033	7,871	4,7586	,1055
	Mujeres	1605	7,688	5,1126	,1276

Tabla 10 - Tamaño - Sexo - t-Student

Prueba de muestras independientes								
		prueba t para la igualdad de medias						
		t	gl	Sig. (bilat.)	Dif. de medias	Dif. error estándar	95% IC	
							Inf.	Sup.
Tamaño (mm)	No se asumen σ^2 iguales	1,103	3321,839	,270	,1826	,1656	-,1421	,5073

6.2.7. Tiempo a diagnóstico

El tiempo medio de evolución (referido por el paciente) hasta el diagnóstico fue de 19,6 meses (con un amplio rango entre 1 y 300 meses). Aunque las medias de los hombres fueron mayores (20,4 meses vs 18,8 en mujeres), no se alcanzó significación estadística. Es destacable la agrupación de frecuencias en los 6, 12 y 24 meses, probablemente debido al sesgo de memoria.

Tabla 11 - Tiempo a diagnóstico - Sexo

Estadísticas de grupo					
	Sexo	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Tiempo evolución (meses)	H	361	20,43	26,825	1,412
	M	410	18,79	20,467	1,011

Tabla 12 - Tiempo a diagnóstico - Sexo - Prueba t-Student

Prueba de muestras independientes								
		prueba t para la igualdad de medias						
		t	gl	Sig. (bilat.)	Diferencia de medias	Dif. error estándar	95% IC	
							Inf.	Sup.
Tiempo (m)	No se asumen σ^2 iguales	,948	668,930	,343	1,647	1,736	-1,763	5,056

6.2.8. Relación tamaño - tiempo a diagnóstico

Como es previsible, existe una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,0005$) entre el tiempo de evolución y el tamaño de la lesión, si bien la dispersión de tamaños y tiempos de evolución implica que el coeficiente de correlación de Pearson sea bajo (0,150).

Gráfico 3 - Relación tamaño-tiempo a diagnóstico

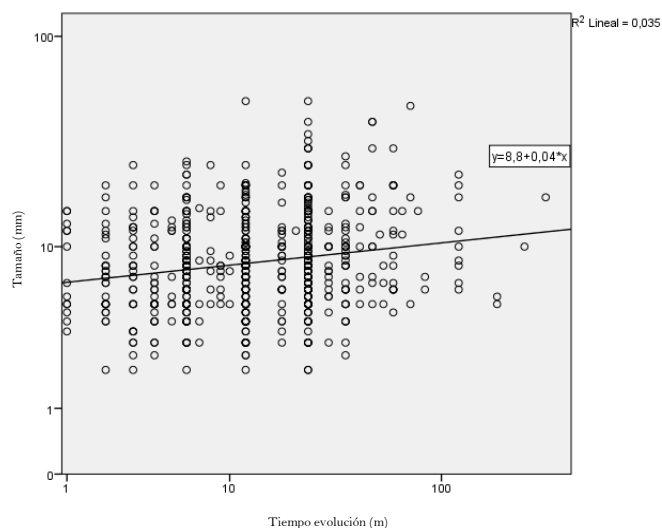


Tabla 13 - Relación tamaño-tiempo a diagnóstico - Correlación

Correlaciones			
		Tiempo	Tamaño
Tiempo	Correlación de Pearson	1	,150**
	<u>Sig. (bilateral)</u>		,000
	N	771	749
Tamaño	Correlación de Pearson	,150**	1
	<u>Sig. (bilateral)</u>	,000	
	N	749	3638

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

6.2.9. Seguimiento

El seguimiento medio (el tiempo entre el diagnóstico del tumor y la última revisión de la historia y la base de datos, salvo exitus) de las lesiones encontradas durante el estudio fue de 67,4 meses (unos 5 años y medio), dando validez a los datos de recidivas recogidos. Este tiempo fue superior en hombres que en mujeres (69,4 meses vs 64,9 meses), siendo estadísticamente significativo ($p < 0,0005$).

Tabla 14 - Seguimiento - Sexo

	Estadísticas de grupo				
	Sexo	N	<u>Media</u>	Desviación estándar	Media de error estándar
Tiempo seguimiento (m)	H	2266	<u>69,42</u>	30,363	,638
	M	1781	<u>64,86</u>	31,387	,744

Tabla 15 - Seguimiento - Sexo - Prueba t-Student

		Prueba de muestras independientes						
		prueba t para la igualdad de medias						
		t	gl	Sig. (bilat.)	Diferencia de medias	Dif. error estándar	95% IC	
							Inf.	Sup.
Tiempo seguimiento (m)	No se asumen σ^2 iguales	4,654	3761,970	,000	4,560	,980	2,639	6,481

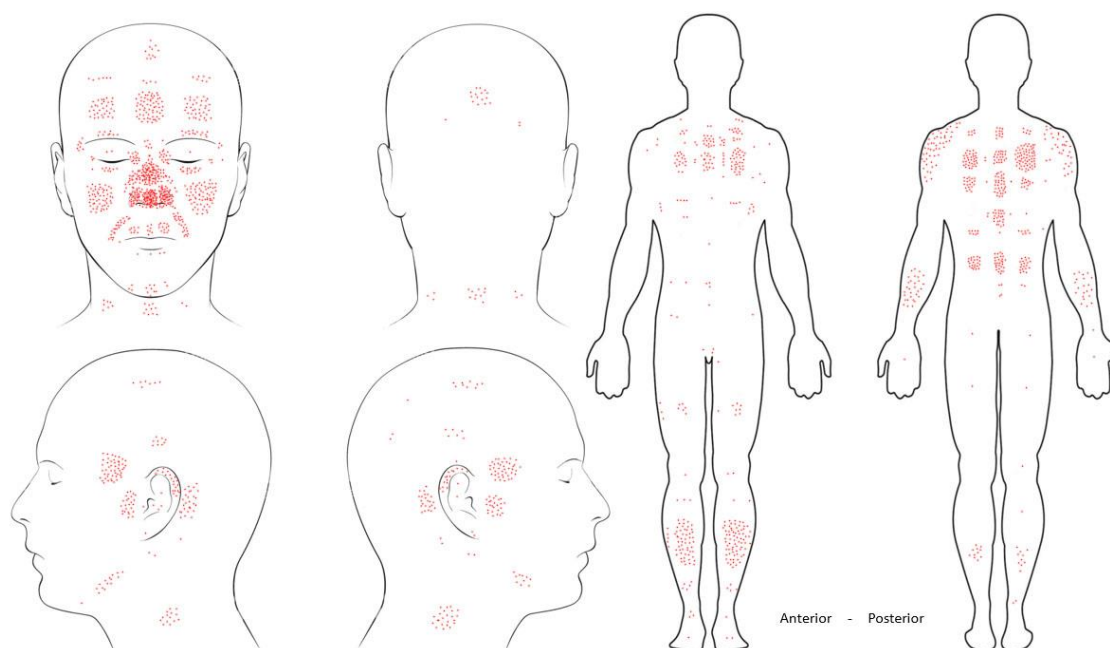
6.2.10. Localización

Respecto a la localización topográfica de los carcinomas basocelulares, hasta el 59,1% se localizaron en cabeza y cuello, un 17,5% en la espalda, seguido del tronco anterior (8,7%), piernas (7,9%) y brazos (6,5%). La localización genital fue excepcional (0,1%). En 4 casos (un 0,1%) no constaba la localización.

Dentro de las 2393 lesiones en cabeza-cuello, la zona más frecuente fue la nasal, recogiendo hasta el 26% de las lesiones, seguida de frontal (21,1%), periauricular (14%), mejillas (9,8%), periocular (8,3%), perioral (7,3%), calota (6,1%), cuello (5,2%) y mandíbulas (2,2%). En 6 casos de la cabeza (0,2%) no se especificaba localización.

Se ofrece un gráfico donde se recogen todos los tumores encontrados y sus localizaciones aproximadas (cada punto equivale a 2 basocelulares).

Ilustración 1 - Localización



Además, entre sexos, la localización de los carcinomas basocelulares es diferente de manera estadísticamente significativa ($p < 0,05$) para algunas zonas. En los hombres hay proporcionalmente, menos tumores en genitales y en piernas.

Tabla 16 - Localización - Zona general * Sexo - Distribución

Zona * Sexo - Tabla cruzada			Sexo		Total
			H	M	
Zona	No consta	Recuento	2 _a	2 _a	4
		% dentro de Sexo	0,1%	0,1%	0,1%
	Brazos	Recuento	149 _a	115 _a	264
		% dentro de Sexo	6,6%	6,5%	6,5%
	Cabeza-Cuello	Recuento	1344 _a	1049 _a	2393
		% dentro de Sexo	59,3%	58,9%	59,1%
	Espalda	Recuento	403 _a	307 _a	710
		% dentro de Sexo	17,8%	17,2%	17,5%
	<u>Genitales</u>	<u>Recuento</u>	<u>0_b</u>	<u>6_b</u>	<u>6</u>
		<u>% dentro de Sexo</u>	<u>0,0%</u>	<u>0,3%</u>	<u>0,1%</u>
	<u>Piernas</u>	<u>Recuento</u>	<u>160_b</u>	<u>158_b</u>	<u>318</u>
		<u>% dentro de Sexo</u>	<u>7,1%</u>	<u>8,9%</u>	<u>7,9%</u>
	Tronco ant.	Recuento	208 _a	144 _a	352
		% dentro de Sexo	9,2%	8,1%	8,7%
Total		Recuento	2266	1781	4047
		% dentro de Sexo	100,0%	100,0%	100,0%

En los resultados marcados con el subíndice b, se encontró significación $p < 0,05$

Tabla 17 - Localización - Zona general * Sexo - Chi-cuadrado

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	<u>Sig. asintótica (2 caras)</u>
Chi-cuadrado de Pearson	13,444 ^a	6	<u>,036</u>
Razón de verosimilitud	15,639	6	,016
N de casos válidos	4047		

Esta significación supone que existen diferencias entre las localizaciones por grupos

Dentro de las localizaciones faciales, también es destacable la afectación porcentualmente más frecuente del área periauricular en hombres, así como la mayor afectación del área nasal en mujeres. Las diferencias en estas localizaciones, reflejadas en la tabla siguiente, alcanzan significación estadística ($p < 0,05$).

Gráfico 4 - Localización - Zona general * Sexo

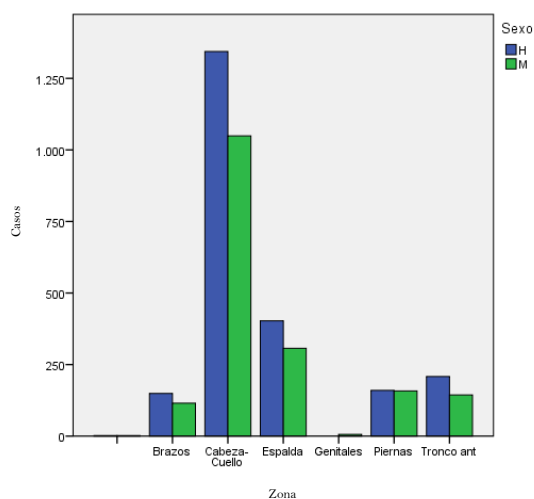


Tabla 18 - Localización - Área (Cara) * Sexo

Área (Cara) * Sexo - Tabla cruzada					
			Sexo		Total
			H	M	
Área (Cara)	Calota	Recuento	83 _a	62 _a	145
		% dentro de Sexo	6,2%	5,9%	6,1%
	Cuello	Recuento	62 _a	61 _a	123
		% dentro de Sexo	4,6%	5,8%	5,2%
	Frente	Recuento	270 _a	233 _a	503
		% dentro de Sexo	20,1%	22,3%	21,1%
	Mandíbulas	Recuento	31 _a	22 _a	53
		% dentro de Sexo	2,3%	2,1%	2,2%
	Mejillas	Recuento	141 _a	94 _a	235
		% dentro de Sexo	10,5%	9,0%	9,8%
	Nasal	Recuento	305_a	316_a	621
		% dentro de Sexo	22,8%	30,2%	26,0%
	Periauricular	Recuento	264_a	71_b	335
		% dentro de Sexo	19,7%	6,8%	14,0%
	Periocular	Recuento	98 _a	99 _a	197
		% dentro de Sexo	7,3%	9,5%	8,3%
	Perioral	Recuento	86 _a	89 _a	175
		% dentro de Sexo	6,4%	8,5%	7,3%
Total	Recuento		1340	1047	2387
	% dentro de Sexo		100,0%	100,0%	100,0%

En los resultados marcados con el subíndice b, se encontró significación $p < 0,05$

Tabla 19 - Localización - Área (Cara) * Sexo - Chi-cuadrado

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	<u>Sig. asintótica (2 caras)</u>
Chi-cuadrado de Pearson	93,587	8	,000
Razón de verosimilitud	99,322	8	,000
N de casos válidos	2387		
Esta significación supone que existen diferencias entre las localizaciones por grupos			

En nuestros datos se muestra un predominio ligero del lado izquierdo (41,2%) sobre el derecho (38,1%) o la localización medial (20,6%). Estas diferencias son estadísticamente significativas entre sí ($p < 0,05$). Obsérvese que en algunos casos (2%) no quedó reflejado en la historia de manera clara por lo que no pudo recogerse el dato.

Entre sexos, aunque el orden de frecuencias es el mismo, la distribución es un poco diferente (suficiente para ser estadísticamente significativa, $p < 0,05$), habiendo más predominio del lado izquierdo en hombres, y de la zona medial en mujeres.

Tabla 20 - Localización - Lado * Sexo - Distribución

Lado * Sexo - Tabla cruzada					
Lado			Sexo		Total
			H	M	
Derecha		Recuento	865 _a	648 _a	1513
		% dentro de Sexo	38,9%	37,2%	38,1%
	Izquierda	Recuento	948_b	688_b	1636
		% dentro de Sexo	42,6%	39,5%	41,2%
	Medial	Recuento	411_b	407_b	818
		% dentro de Sexo	18,5%	23,4%	20,6%
	Total	Recuento	2224	1743	3967
		% dentro de Sexo	100,0%	100,0%	100,0%
	En los resultados marcados con el subíndice b, se encontró significación p<0,05				

Tabla 21 - Localización - Lado * Sexo - Chi-cuadrado

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	14,352 ^a	2	,001
Razón de verosimilitud	14,281	2	,001
N de casos válidos	3967		
Esta significación supone que existen diferencias entre las localizaciones por grupos			

6.2.11. Subtipos clínicos

Los tipos más frecuentemente descritos (incluyendo los tipos combinados, en torno al 4%) fueron los siguientes:

Tabla 22 - Subtipos clínicos

Subtipo clínico	CBCs	Porcentaje
Sin especificar	1450	35,8%
Nodular	921	22,8%
Superficial	961	23,7%
Pigmentado	297	7,3%
Morfeiforme	50	1,2%
Otros descriptores: Ulcerado (345), Basoes-camoso (130), Pinkus (20) Quístico (13), Multi-focal (2), Vascular (1), Compuesto (1)		

Es razonable especular que los tumores en los que no se especificó el subtipo clínico (o la inmensa mayoría de ellos), se traten de variantes nodulares, por ser las más frecuentes, lo que elevaría la frecuencia de ese subtipo al 58,6%.

6.2.12. Confirmación histológica

Se obtuvo globalmente en 3421 de los 4047 carcinomas basocelulares analizados. Esto supone un 84,5% con confirmación histológica por un 15,5% sin ella.

De hecho, resultó estadísticamente significativa (en todos los casos $p < 0,05$) la diferencia para las modalidades de tratamiento conservadoras, en las que el porcentaje de confirmación histológica fue mucho menor: 11,7% para la crioterapia, 34,5% para imiquimod y 28,1% para terapia fotodinámica.

Tabla 23 - Confirmación histológica * Tratamiento

Tratamiento * Confirmación histológica - Tabla cruzada					
Tratamiento			Confirmación histológica		Total
			No	Sí	
	Cirugía	Recuento	0	3178 _b	3178
		% dentro de Tratamiento	0,0%	100,0%	100,0%
	Crioterapia	Recuento	421	56 _b	477
		% dentro de Tratamiento	88,3%	<u>11,7%</u>	100,0%
	Imiquimod	Recuento	114	60 _b	174
		% dentro de Tratamiento	65,5%	<u>34,5%</u>	100,0%
	Mohs	Recuento	0	15 _a	15
		% dentro de Tratamiento	0,0%	100,0%	100,0%
	Perdido	Recuento	38	13 _b	51
		% dentro de Tratamiento	74,5%	25,5%	100,0%
	Radioterapia	Recuento	0	1	1
		% dentro de Tratamiento	0,0%	100,0%	100,0%
	Ex. tangencial	Recuento	0	77 _b	77
		% dentro de Tratamiento	0,0%	100,0%	100,0%
	Rechaza	Recuento	7	3 _b	10
		% dentro de Tratamiento	70,0%	30,0%	100,0%
	TFD	Recuento	46	18 _b	64
		% dentro de Tratamiento	71,9%	<u>28,1%</u>	100,0%
Total		Recuento	626	3421	4047
		% dentro de Tratamiento	15,5%	84,5%	100,0%

Cada letra del subíndice denota un subconjunto de Confirmación histológica categorías cuyas proporciones de columna no difieren de forma significativa entre sí en el nivel ,05.

Tabla 24 - Confirmación histológica * Tratamiento - Chi-cuadrado

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	<u>Sig. asintótica (2 caras)</u>
Chi-cuadrado de Pearson	3179,278 ^a	8	<u>,000</u>
Razón de verosimilitud	2771,041	8	,000
N de casos válidos	4047		

a. 4 casillas (22,2%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,15

6.2.13. Subtipo histológico

Igualmente, la descripción histológica de los carcinomas basocelulares es poco protocolaria por parte de los patólogos. No siempre la nomenclatura ha sido uniforme. Hasta el 37,1% de los tumores no están categorizados, si bien probablemente sea razonable especular que todos (o la práctica totalidad) de estos carcinomas basocelulares sin subtipar, se traten de formas nodulares.

Es destacable además, que un cierto número de tumores (126, en torno al 10% de los que cuentan con descripción histológica por tipos, o un 3,7% del total) tienen más de un subtipo histológico en la misma lesión.

Si aceptamos la asunción que los tumores sin especificar son del tipo nodular (y aunque no lo aceptáramos igualmente lo sería), este es el subtipo más frecuente, presente en 2319 de las lesiones analizadas (un 68%).

Evidentemente, estos datos se calculan sobre los que tienen confirmación histológica (n=3421), no sobre el total.

Se presenta el desglose completo de los subtipos histológicos (incluyendo las lesiones con varios subtipos como se ha comentado, por lo que la suma es mayor del 100%).

Tabla 25 - Subtipo histológico

<i>Subtipo histológico</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Sin especificar	1272	37,2%
Nodular	1052	30,8%
Superficial	539	15,8%
Infiltrativo	448	13,1%
Infundibuloquístico	51	1,5%
Basoescamoso	31	0,9%
Micronodular	20	0,6%
Fibroepitelial	13	0,4%
Morfeiforme	11	0,3%

En nuestra serie, los tumores con componente superficial descrito en anatomía patológica, fueron significativamente más frecuentes para las localizaciones del tronco que para el resto de localizaciones ($p < 0,0005$).

Tabla 26 - Subtipo histológico - Superficial * Tronco

Superficial en AP * Tronco - Tabla cruzada			Tronco		Total
Superficial en AP	No	<u>Recuento</u>	No	<u>Sí</u>	
			2350	<u>532_b</u>	
		<u>% de Superficiales</u>	81,5%	<u>18,5%</u>	100,0%
	Sí	<u>Recuento</u>	333	<u>206_b</u>	539
			61,8%	<u>38,2%</u>	
Total		Recuento	2683	738	3421
		% de Superficiales	78,4%	21,6%	100,0%

Cada letra del subíndice denota un subconjunto de Tronco categorías cuyas proporciones de columna no difieren de forma significativa entre sí en el nivel ,05.

Tabla 27 - Subtipo histológico - Superficial * Tronco - Chi cuadrado

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	<u>Sig. asintótica</u> (2 caras)	Sig. exacta (2 caras)	Sig. exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	104,788 ^a	1	<u>,000</u>		
Corrección de continuidad ^b	10,623	1	,000		
Razón de verosimilitud	93,869	1	,000		
Prueba exacta de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	104,757	1	,000		
N de casos válidos	3421				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 116,28.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Además, los carcinomas basocelulares con componente del tipo superficial, fueron significativamente más frecuentes en las mujeres ($p < 0,005$).

Tabla 28 - Subtipo histológico - Superficial * Sexo

Superficial en AP * Sexo - Tabla cruzada					Total
Superficial en AP	No	<u>Recuento</u>	Sexo		
			H	M	
		<u>% dentro de Sexo</u>	<u>1613_b</u>	<u>1269_b</u>	2882
			<u>86%</u>	<u>82,1%</u>	84,2%
	Sí	<u>Recuento</u>	<u>263_b</u>	<u>276_b</u>	539
			<u>14%</u>	<u>17,9%</u>	
Total		Recuento	1876	1545	3421
		% dentro de Sexo	100,0%	100,0%	100,0%

Cada letra del subíndice denota un subconjunto de Sexo categorías cuyas proporciones de columna no difieren de forma significativa entre sí en el nivel ,05.

Tabla 29 - Subtipo histológico - Superficial * Tronco - Chi cuadrado

	Pruebas de chi-cuadrado				
	Valor	gl	<u>Sig. asintótica</u> <u>(2 caras)</u>	Sig. exacta (2 caras)	Sig. exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	9,436 ^a	1	,002		
Corrección de continuidad ^b	9,149	1	,002		
Razón de verosimilitud	9,396	1	,002		
Prueba exacta de Fisher				,002	,002
N de casos válidos	3421				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 243,42.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

No se encontraron diferencias significativas entre las localizaciones de otros subtipos histológicos ni con otras características del paciente.

Respecto a otros datos histológicos recogidos en los informes anatomopatológicos, lo más frecuente a destacar fue la ulceración (12,9%), la multicentricidad (4%) y la elastosis solar (2%).

La infiltración perineural fue un hallazgo infrecuente que sólo se describió en 8 ocasiones (0,2%).

Se encontraron además 41 tumores de colisión (un 1,2%), principalmente con queratosis seborreicas, queratosis actínicas y nevus melanocíticos.

Tabla 30 - Subtipo histológico - Datos histológicos adicionales

<i>Dato histológico</i>	<i>Recuento</i>
Ulcerado	440
Multifocal/multicéntrico	136
Elastosis solar	66
Infiltración perineural	8
Colisión con otro tumor	41
Queratosis seborreica	15
Queratosis actínica	11
Nevus	7
Quiste infundibular	2
Enfermedad de Bowen	3
Carcinoma epidermoide	2
Hiperplasia sebácea	2

6.2.14. Modelo predictivo del riesgo de CBCs sucesivos

Según los datos recogidos contando los basocelulares presentados durante el seguimiento y los registrados en la historia clínica previa, hasta casi el 42% de los pacientes han tenido al menos un segundo basocelular a lo largo de su vida.

La distribución sigue una función logarítmica con una correlación prácticamente lineal (el coeficiente de correlación de Pearson es de 0,861 para todos los datos y de 0,953 si se delimita la muestra al 99% de los datos inferiores) con significación estadística en cualquier caso ($p < 0,05$). Se presentan las gráficas correspondientes al total de los casos, así como a la selección desechando los pacientes con más de 20 basocelulares que son excepcionales (un 0,7%).

Gráfico 5 - Pacientes-CBCs totales - Regresión

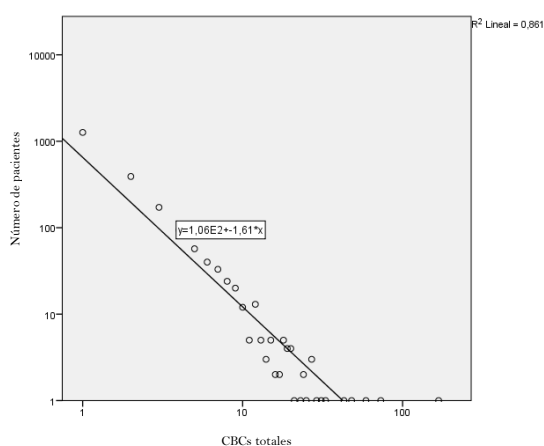
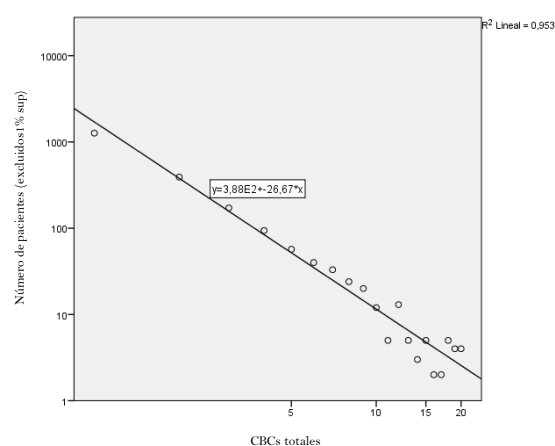
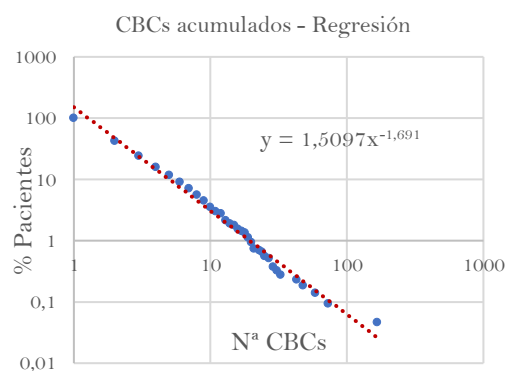


Gráfico 6 - Pacientes-CBCs totales (<20) - Regresión



Con una pequeña transformación en los datos, simplemente reflejando el recuento de pacientes con “al menos” x número de tumores, se consigue poder incluir todos los casos, (incluso los excepcionales) en esta línea de regresión con una precisión casi matemática ($r = 0,986$) y una significación estadística rotunda ($p < 0,005$).

Gráfico 7 - CBCs acumulados - Regresión



Para estos pacientes, ya diagnosticados de un carcinoma basocelular, se puede calcular el riesgo de tener “al menos” un cierto número de tumores en base a la ecuación de regresión obtenida en este caso:

$$y = 1,5097x^{-1,691}$$

Por ejemplo, la posibilidad de tener al menos 4 basocelulares en el mismo paciente, sería:

$$y = 1,5097 \cdot 4^{-1,691} = 0,145 = 14,5\%$$

Si queremos dotar de aún más precisión a la fórmula, podemos separarla según el sexo, ya que como se ha visto la incidencia de múltiples tumores es significativamente diferente.

Así pues, para los hombres, al tener más tumores de promedio, el trazado de la ecuación desciende más lentamente, aunque sigue una función logarítmica decreciente similar a la anterior:

$$y = 2,0829x^{-1,668}$$

Para las mujeres, empezamos descartando el caso “extremo” de 168 CBCs acumulados (ya que si no genera mucha distorsión en las gráficas), y con ello obtenemos una ecuación logarítmica que define con buena precisión la curva de frecuencias acumuladas. Se observa que el descenso es más pronunciado que en las ecuaciones anteriores.

$$y = 1,5073x^{-1,982}$$

Igualmente se pueden utilizar estas fórmulas para obtener el riesgo de un paciente que ya ha tenido un cierto número de basocelulares, de desarrollar al menos otro. Sólo habría que dividir la probabilidad de tener al menos 1 más por la de los que ya ha tenido. Por ejemplo, si ha tenido 3 y se quiere saber qué riesgo tiene de tener al menos un cuarto:

$$y_3 = 1,5097 \cdot 3^{-1,691} = 23,5\%$$

$$y_4 = 1,5097 \cdot 4^{-1,691} = 14,5\%$$

$$\text{Riesgo de tener 4 habiendo tenido 3} = 14,5 / 23,5 = 61,5\%$$

Gráfico 8 - CBCs acumulados hombres - Regresión

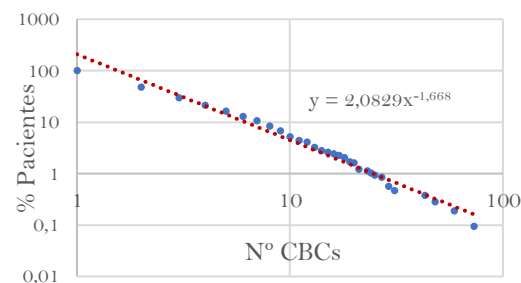
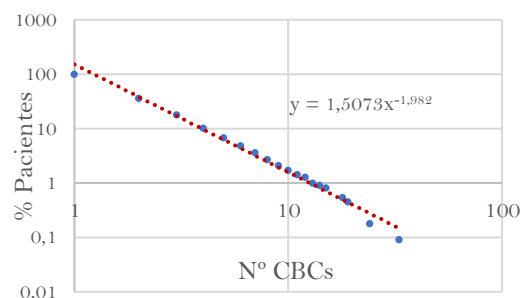


Gráfico 9 - CBCs acumulados mujeres - Regresión



Este cálculo, (al igual que usando las fórmulas específicas por sexo) funciona razonablemente bien hasta los 20 tumores, donde predice un riesgo superior al 90% de tener otro basocelular, aunque a partir de este punto los pacientes son tan escasos que la validez de los resultados empieza a ser cuestionable.

Si bien realizar estos cálculos puede parecer algo complejo a priori, el tiempo que toma hacerlos es corto comparado con otras herramientas clínicas de uso habitual. Además, resultaría sencillo implementar una calculadora automática en una aplicación web, móvil o una hoja de cálculo (Excel).

6.2.15. Tumores sincrónicos

En un número importante de pacientes, se encontraron múltiples carcinomas basocelulares en la misma visita o en los 6 meses inmediatos al primer diagnóstico, es decir, lo que se consideran tumores sincrónicos.

Globalmente, hasta el 45% de los basocelulares encontrados se presentaron de forma sincrónica, con una media 1,4 diagnósticos de CBC por visita (incluyendo las revisiones en los 6 meses posteriores).

Dicho de otra manera, ajustando por el número de basocelulares sincrónicos, casi el 23% de las consultas donde diagnosticuemos un carcinoma basocelular, contando las de los 6 meses sucesivos, hallaremos al menos un segundo tumor sincrónico. La distribución queda recogida en la siguiente tabla:

Tabla 31 - Tumores sincrónicos

CBCs sincrónicos	CBCs	Porcentaje CBCs	Visitas	Porcentaje Visitas
1	2239	55,3%	2239	77,7%
2	808	20,0%	404	14%
3	357	8,8%	119	4,1%
4	236	5,8%	59	2%
5	145	3,6%	29	1%
6	72	1,8%	12	0,4%
7	56	1,4%	8	0,3%
8	16	0,4%	2	0,1%
9	9	0,2%	1	<0,1%
10+	109	2,7%	8	0,3%

Si sólo atendemos a la sincronicidad del primer basocelular en el haber del paciente (incluyendo que no hubieran tenido ninguno en el periodo previo al del estudio), la sincronicidad es menos frecuente, y sólo se encuentra en un 15% de los pacientes (o el 30% de los tumores).

Tabla 32 - Tumores sincrónicos en primeros CBCs

CBCs sincrónicos	CBCs	Porcentaje CBCs	Visitas	Porcentaje Visitas
1	1458	70,4%	1458	85,6%
2	348	16,8%	174	10,2%
3	135	6,5%	45	2,6%
4	52	2,5%	13	0,8%
5	40	1,9%	8	0,5%
6	24	1,2%	4	0,2%
7	14	0,7%	2	0,1%

Además, se analizaron las características de estos tumores sincrónicos, encontrando múltiples hallazgos significativos:

- Hubo un mayor número de pacientes masculinos con tumores sincrónicos, con una media de 1,5 CBCs por visita respecto a 1,3 CBCs por visita en mujeres ($p < 0,0005$).
- La presentación sincrónica es menos frecuente en los pacientes más jóvenes, con significación estadística ($p < 0,0005$). La edad media del paciente con 1 tumor aislado es de 71,9 años en este subgrupo, mientras que en los sincrónicos es de 73,7 años.

Tabla 33 - Tumores sincrónicos - Edad al diagnóstico

Estadísticas de grupo					
	Sincronicidad	N	<u>Media</u>	Desviación estándar	Media de error estándar
Edad diagnóstico (años)	2 ó más	1808	<u>73,75</u>	10,308	,242
	1	2239	<u>71,86</u>	12,263	,259

Tabla 34 - Tumores sincrónicos - Edad al diagnóstico - Prueba t-Student

Prueba de muestras independientes									
		Levene calidad σ^2		prueba t para la igualdad de medias					
		F	Sig.	t	gl	<u>Sig.</u>	Dif.	Dif. error	95% IC
						(bilat.)	medias	estándar	Inf. Sup.
Edad diagnóstico (a)	Se asumen σ^2 iguales	51,358	,000	5,209	4045	<u>,000</u>	1,883	,361	1,174 2,591

Esta diferencia es más evidente si seleccionamos 2 grupos (un poco arbitrariamente) con los pacientes menores de 50 años y mayores de 65 años, encontrando menos de la mitad de CBCs sincrónicos (3,8% vs 8,4%) en el grupo más joven, con gran significación estadística ($p < 0,0005$).

Tabla 35 - Sincronicidad * Grupos de edad (≤ 50 vs ≥ 65)

Sincronicidad * Grupos de edad (≤ 50 vs ≥ 65) - Tabla cruzada					
		Grupos de edad (≤ 50 vs ≥ 65)		Total	
		≤ 50	≥ 65		
Sincronicidad	1	Recuento	155 _a	1700 _b	1855
		% dentro de Sincronicidad	8,4%	91,6%	100,0%
	2 ó más	Recuento	59 _a	1491 _b	1550
		% dentro de Sincronicidad	3,8%	96,2%	100,0%
Total	Recuento		214	3191	3405
	% dentro de Sincronicidad		6,3%	93,7%	100,0%

Cada letra del subíndice denota un subconjunto de Grupo de edad (≤ 50 años vs ≥ 65 años) categorías cuyas proporciones de columna no difieren de forma significativa entre sí en el nivel ,05.

Tabla 36 - Sincronicidad * Grupos de edad (≤ 50 vs ≥ 65) - Chi-cuadrado

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	<u>Sig. asintótica</u> (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	29,672 ^a	1	,000		
Corrección de continuidad ^b	28,905	1	,000		
Razón de verosimilitud	30,982	1	,000		
Prueba exacta de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	29,663	1	,000		
N de casos válidos	3405				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 97,42.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

- Globalmente, no hay diferencias entre los subtipos clínicos ni histológicos presentados entre los pacientes con tumores sincrónicos y los que no.
- Existen algunos pacientes con múltiples carcinomas basocelulares superficiales (más de 10 sincrónicos), pero no parecen ser más frecuentes que los pacientes con números similares de sincrónicos no superficiales. Los grupos de estos subanálisis son pequeños (menos de 10 pacientes), por lo que su validez es limitada.
- No se detectaron más recidivas comparativamente entre los pacientes con un solo tumor y ninguno de los grupos con tumores sincrónicos.

6.2.16. Tumores metacrónicos

Por su baja letalidad, la metacronicidad, es decir, desarrollar segundos o sucesivos basocelulares más allá de los 6 meses del primer diagnóstico (que se considerarían sincrónicos), es un hecho frecuente y bien documentado para este tumor.

Se analizaron los pacientes que presentaron sus primeros CBCs durante los 2 primeros años del estudio (2010 y 2011), ya que la recogida de datos y el análisis hasta el año 2016 permitía el cálculo de los tumores metacrónicos de los 5 años siguientes.

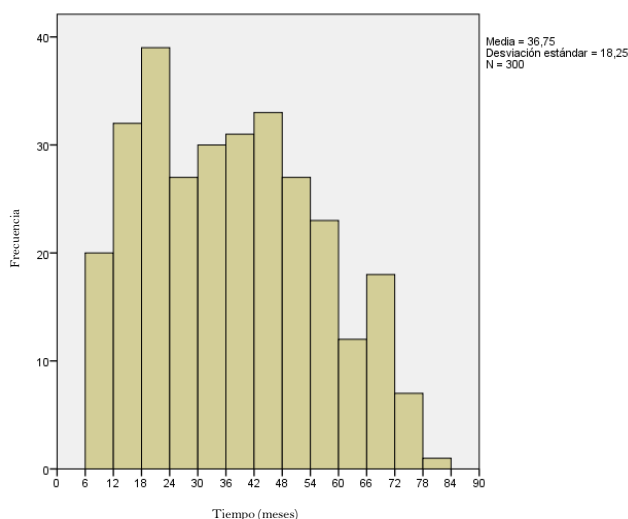
Se encontraron 534 pacientes con 954 tumores.

Se desearon para su representación gráfica todos los tumores únicos y sincrónicos (654 en total) para el primer análisis.

Los 300 tumores metacrónicos que se presentaron en estos 143 pacientes siguieron la distribución temporal que muestra la gráfica.

El tiempo medio al primer tumor metacrónico fue de 36 meses, si bien parece que el periodo de máximo riesgo son los 2 primeros años para lenta y progresivamente descender.

Gráfico 10 - Tumores metacrónicos (>5a seguimiento)



En este subconjunto de pacientes, el riesgo de presentar un segundo basocelular fue del 26,8% durante todo el seguimiento recogido.

Si limitamos estos datos a 5 años, quedan 132 pacientes con 264 CBCs, en los que el riesgo de presentar al menos un segundo un carcinoma basocelular en los primeros 5 años fue del 24,7%, con una media de tiempo de 32,4 meses.

Volviendo a los 534 pacientes y 954 tumores de estos primeros 2 años del estudio, podemos analizar el riesgo de presentar nuevos basocelulares (metacrónicos) en aquellos diagnosticados con varios tumores sincrónicos.

En este grupo, los pacientes con un solo CBC en su primer diagnóstico (451), desarrollaron una media de 1,4 basocelulares en total, sólo teniendo (al menos) un basocelular metacrónico el 23% de ellos.

Los pacientes con sus primeros 2 tumores sincrónicos (65) tuvieron muchos más tumores metacrónicos (3,7 en total de media), y presentándose hasta en el 51% de los pacientes.

Los que presentaron 3 CBCs sincrónicos, tuvieron una media de 3,3 basocelulares en total durante el seguimiento, afectando hasta un 33% de los pacientes. Este número es posiblemente menos representativo al sólo ser 9 casos.

Sincronicidades mayores parecen tener progresivamente más incidencia de tumores metacrónicos, pero son poco valorables ante la escasez de casos.

Parece ser pues, que los pacientes con múltiples tumores sincrónicos tienen un mayor riesgo de desarrollar tumores metacrónicos, con una significación estadística contundente ($p < 0,0005$).

Tabla 37 - Tumores metacrónicos - Tumores sincrónicos - ANOVA

	ANOVA				
	Tumores metacrónicos según		Tumores sincrónicos		
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	<u>Sig.</u>
Entre grupos	618,411	5	123,682	69,848	.000
Dentro de grupos	934,954	528	1,771		
Total	1553,365	533			

Por otra parte, el tiempo desde el primer CBC detectado hasta el resto de los diagnósticos no fue significativamente diferente ($p > 0,05$) entre los pacientes que tuvieron tumores sincrónicos (media de 38,3 meses) respecto a los que no (media de 35,5 meses).

6.3. Factores de riesgo

Puesto que el presente estudio carece de controles, no se pueden determinar riesgos relativos, pero sí resulta factible analizar otras variables (las edades de presentación y el número de tumores por persona) que pudieran indicarnos un mayor riesgo asociado a esos factores de riesgo conocidos.

6.3.1. *Antecedente personal de carcinoma basocelular*

Resulta casi intuitivo que los pacientes afectos de carcinoma basocelular, tienen un riesgo muy incrementado para desarrollar un segundo tumor del mismo tipo, ya que persisten muchos factores no modificables (genética, daño solar, sexo...) y otros pueden incluso aumentar (como la edad o daño solar adicional...).

Globalmente un 41,8% de nuestros pacientes presentaron un segundo basocelular (un 32,3% si se limita al seguimiento, pero esto parece menos representativo). Si comparamos ese riesgo con el riesgo vital en la población general (calculado luego como se verá en un 5,8%), supone un incremento de 7,2 veces.

En hombres, con un 48% de pacientes con más de un CBC, y riesgo vital estimado del 7%, el incremento de riesgo es de 6,8 veces.

En mujeres, que sólo tienen más de un basocelular el 35,7% de ellas, para el riesgo vital calculado del 5%, el incremento de riesgo es de 7,1 veces.

Los datos pueden parecer ligeramente discordantes, ya que el cálculo del riesgo vital se ha hecho sobre los datos de los pacientes y la distribución poblacional actual, mientras que el cálculo de la incidencia de múltiples tumores se ha hecho utilizando la historia previa de los pacientes, por ser más representativos.

6.3.2. *Edad*

Evidentemente, la edad es uno de los factores de riesgo principales.

En el análisis posterior y la estimación de la incidencia poblacional se puede observar con detalle, pero baste decir que la incidencia está correlacionada con la edad de manera directa.

El riesgo parece alcanzar una meseta a partir de los 80 años, y difiere por edades según sexos.

6.3.3. *Sexo*

Como se verá desarrollado más adelante en los cálculos epidemiológicos poblacionales, en nuestros datos se detectó casi un 30% de incidencia adicional en varones: 358,4 CBCs/100.000 hab-año en mujeres y hasta 464,1 en hombres.

Esto es de manera global, pero además, se observan claras diferencias en la incidencia por sexo según edades. Para las mujeres, el riesgo se incrementa de manera más precoz y progresiva, es por ello por lo que la media de edad al diagnóstico de los carcinomas basocelulares es menor. Para los hombres, parece ser que el riesgo escala de manera lenta hasta los 55 años, cuando crece considerablemente, superando al de las mujeres a partir de los 60, y más que doblándolo (2,33 veces mayor, de hecho) a partir de los 75 años.

6.3.4. Fototipo

Al respecto del fototipo, los datos reflejan que el número de basocelulares por paciente es mayor cuanto menor el fototipo: I (5,8 CBCs/pac.), II (3,2 CBCs/pac.), III (2,7 CBCs/pac.) y IV (1 CBC/pac.), siendo estadísticamente significativas estas diferencias ($p < 0,005$).

La edad al diagnóstico del primer basocelular también es menor para los pacientes de fototipos inferiores (existe una diferencia estadísticamente significativa entre el fototipo I y el resto).

Tabla 38 - Factores de riesgo - Fototipo

Fototipo		Informe			
		Edad 1°	Edad 1°	CBCs en	CBCs
		<u>Seguimiento</u>	Absoluto	seguimiento	totales
I	Media	69,93	66,20	2,68	5,76
	N	124	124	124	124
	Desviación estándar	12,706	13,395	3,220	16,041
II	Media	72,42	69,19	2,21	3,25
	N	574	574	574	574
	Desviación estándar	11,852	12,487	3,115	4,901
III	Media	68,26	65,60	1,89	2,71
	N	164	164	164	164
	Desviación estándar	12,846	12,583	1,938	3,513
IV	Media	78,33	78,33	1,00	1,00
	N	3	3	3	3
	Desviación estándar	1,528	1,528	,000	,000
Total	Media	71,30	68,12	2,21	3,50
	N	865	865	865	865
	Desviación estándar	12,260	12,716	2,945	7,470

Tabla 39 - Factores de riesgo - Fototipo - ANOVA

		ANOVA				
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Edad 1° seguimiento	Entre grupos	2619,777	3	873,259	5,908	.001
	Dentro de grupos	127254,866	861	147,799		
	Total	129874,643	864			
Edad 1° absoluto	Entre grupos	2469,040	3	823,013	5,164	.002
	Dentro de grupos	137229,399	861	159,384		
	Total	139698,439	864			
CBCs en seguimiento	Entre grupos	48,256	3	16,085	1,860	,135
	Dentro de grupos	7447,450	861	8,650		
	Total	7495,706	864			
CBCs totales	Entre grupos	788,103	3	262,701	4,769	.003
	Dentro de grupos	47428,147	861	55,085		
	Total	48216,250	864			

6.3.5. Hábitos tóxicos

Tras analizar nuestra muestra, no hallamos relación entre la precocidad ni la multiplicidad de los CBCs en los pacientes con hábitos tóxicos (alcohol y tabaco), aunque en todos los subanálisis parecen haber más basocelulares y algo más tempranos en los pacientes con estos hábitos, en ninguno se alcanzó significación estadística pese al tamaño muestral ($p > 0,05$).

Se analizaron globalmente los pacientes con cualquier factor de riesgo sobre los que no los tenían y no se encontró relación significativa ($p > 0,05$).

Tabla 40 - Factores de riesgo - Hábitos tóxicos

		Estadísticas de grupo			
	Hábitos Tóxicos	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Edad 1° seguimiento	No	343	71,64	11,945	,645
	Sí	321	70,63	11,960	,668
Edad 1° absoluto	No	343	69,26	12,365	,668
	Sí	321	68,13	12,416	,693
CBCs en seguimiento	No	343	1,91	1,790	,097
	Sí	321	2,07	2,363	,132
CBCs totales	No	343	2,69	3,277	,177
	Sí	321	2,96	4,057	,226

Tabla 41 - Factores de riesgo - Hábitos tóxicos - Prueba t-Student

		Prueba de muestras independientes								
		Levene calidad σ^2		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilat.)	Diferencia de medias	Dif. error estándar	95% IC	
									Inf.	Sup.
Edad 1º seguimiento	No se asumen σ^2 iguales			1,087	658,982	,277	1,009	,928	-,813	2,832
Edad 1º absoluto	No se asumen σ^2 iguales			1,173	658,718	,241	1,129	,962	-,761	3,018
CBCs en seguimiento	No se asumen σ^2 iguales			-,954	595,298	,340	-,156	,163	-,477	,165
CBCs totales	Se asumen σ^2 iguales	3,868	,050	-,940	662	,347	-,268	,285	-,829	,292

Igualmente se analizó a los fumadores (y exfumadores) frente a los que no lo eran, y a los fumadores activos frente al resto, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

6.3.6. Daño actínico

En nuestro análisis se detectaron más casos (más tumores por persona) y más precoces, para aquellos pacientes con daño actínico, y fueron especialmente frecuentes en aquellos que tenían quemaduras en su haber.

La edad del primer basocelular fue próxima a los 70 años para los pacientes sin daño actínico reflejado en la historia, y muy similar para los que tenían daño actínico crónico, mientras que la media para los pacientes con quemaduras solares fue cercana a los 64 años, y para los que tenían daño crónico y quemaduras de 66 años.

Respecto al número de basocelulares por persona, la media en el grupo sin daño actínico fue de 2 tumores por persona, que ascendió a 4,1 CBCs/paciente para el daño actínico crónico, 4,9 CBCs/pac para las quemaduras solares y 6,8 CBCs/pac para quien tenía registrados ambos tipos de daño. Estas diferencias alcanzaron una alta significación estadística ($p < 0,0005$).

Esto supone el segundo mayor incremento de riesgo de todos los factores analizados (más incluso que la inmunosupresión como se verá a continuación).

Tabla 42 - Factores de riesgo - Daño actínico

		Descriptivos							
		N	<u>Media</u>	Desviación estándar	Error estándar	95% IC		Mínimo	Máximo
						Lím. inf.	Lím. sup.		
Edad 1° seguimiento	No	1661	71,21	12,523	,307	70,61	71,82	28	99
	Crónico	375	74,55	10,216	,528	73,51	75,59	39	97
	Quemaduras	88	66,40	13,338	1,422	63,57	69,22	35	95
	Ambos	47	70,57	10,461	1,526	67,50	73,65	45	93
	Total	2171	71,58	12,254	,263	71,07	72,10	28	99
<u>Edad 1° absoluto</u>	No	1661	<u>69,99</u>	12,897	,316	69,37	70,61	21	99
	Crónico	375	<u>70,27</u>	11,243	,581	69,12	71,41	34	96
	Quemaduras	88	<u>63,94</u>	13,424	1,431	61,10	66,79	35	95
	Ambos	47	<u>66,15</u>	11,180	1,631	62,87	69,43	31	87
	Total	2171	69,71	12,675	,272	69,18	70,24	21	99
CBCs en seguimiento	No	1661	1,63	1,909	,047	1,54	1,72	1	53
	Crónico	375	2,42	2,505	,129	2,17	2,68	1	20
	Quemaduras	88	2,22	3,466	,369	1,48	2,95	1	25
	Ambos	47	4,94	8,355	1,219	2,48	7,39	1	55
	Total	2171	1,86	2,477	,053	1,76	1,97	1	55
<u>CBCs totales</u>	No	1661	<u>1,97</u>	2,704	,066	1,84	2,10	1	59
	Crónico	375	<u>4,12</u>	5,082	,262	3,60	4,64	1	33
	Quemaduras	88	<u>4,94</u>	18,463	1,968	1,03	8,86	1	168
	Ambos	47	<u>6,81</u>	11,351	1,656	3,48	10,14	1	73
	Total	2171	2,57	5,268	,113	2,35	2,79	1	168

Tabla 43 - Factores de riesgo - Daño actínico - ANOVA

		ANOVA				
		Suma de cuad.	gl	Media cuad.	F	Sig.
Edad 1° seguimiento	Entre grupos	5940,030	3	1980,010	13,413	,000
	Dentro de grupos	319892,533	2167	147,620		
	Total	325832,563	2170			
Edad 1° absoluto	Entre grupos	3769,328	3	1256,443	7,896	,000
	Dentro de grupos	344835,853	2167	159,131		
	Total	348605,181	2170			
CBCs en seguimiento	Entre grupos	664,636	3	221,545	37,948	,000
	Dentro de grupos	12651,354	2167	5,838		
	Total	13315,990	2170			
CBCs totales	Entre grupos	2837,852	3	945,951	35,728	,000
	Dentro de grupos	57375,147	2167	26,477		
	Total	60212,999	2170			

6.3.7. Profesión de riesgo

Se analizó también a aquellos pacientes en los que se recogió específicamente su actividad laboral o de ocio (y desechando para el análisis a aquellos en los que no se hizo), y analizando separadamente aquellas con reconocida exposición solar o a radiación UV (por ejemplo, soldadores).

Los pacientes con trabajos o hobbies frecuentes considerados de riesgo, desarrollaron significativamente más carcinomas basocelulares por paciente, con una media de 4,2 tumores, frente a los 2,8 de los que no tenían este factor de riesgo.

Además, globalmente la edad de todos los diagnósticos también fue mayor para los pacientes con exposición laboral de riesgo (75,6 en los expuestos vs 72,7 en los que no), de manera estadísticamente significativa ($p < 0,0005$).

	Estadísticas de grupo				
	Profesión de riesgo	N	<u>Media</u>	Desviación estándar	Media de error estándar
Edad 1º seguimiento	No	409	<u>70,55</u>	12,311	,609
	Sí	235	<u>75,13</u>	10,674	,696
Edad 1º absoluto	No	409	<u>67,77</u>	12,806	,633
	Sí	235	<u>71,28</u>	11,390	,743
CBCs en seguimiento	No	409	<u>1,90</u>	2,013	,100
	Sí	235	<u>2,72</u>	4,261	,278
CBCs totales	No	409	<u>2,75</u>	3,645	,180
	Sí	235	<u>4,24</u>	6,423	,419
Edad diagnóstico	No	782	<u>72,66</u>	11,698	,418
	Sí	638	<u>75,55</u>	10,028	,397

		Prueba de muestras independientes								
		Levene calidad σ^2		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	<u>Sig.</u> <u>(bilat.)</u>	Dif. de medias	Dif. error estándar	95% IC	
									Inf.	Sup.
Edad 1º seguimiento	Se asumen σ^2 iguales	6,684	,010	-4,763	642	<u>.000</u>	-4,578	,961	-6,465	-2,690
Edad 1º absoluto	No se asumen σ^2 iguales			-3,589	535,372	<u>.000</u>	-3,504	,976	-5,422	-1,586
CBCs en seguimiento	Se asumen σ^2 iguales	16,249	,000	-3,301	642	<u>.001</u>	-,819	,248	-1,307	-,332
CBCs totales	Se asumen σ^2 iguales	21,535	,000	-3,757	642	<u>.000</u>	-1,490	,397	-2,269	-,711
Edad diagnóstico	Se asumen σ^2 iguales	20,696	,000	-4,949	1418	<u>.000</u>	-2,899	,586	-4,048	-1,750

6.3.8. Radioterapia

Es evidente que los tumores en los pacientes tratados con radioterapia son mucho más frecuentes, presentando una media de 8,7 CBCs por paciente, respecto a los 2,4 del resto, con una significación estadística aplastante ($p < 0,0005$).

Este es el factor (sin incluir el diagnóstico previo de carcinoma basocelular) con más peso de entre todos los estudiados.

Además, se presentan significativamente más pronto, con una edad media de 62,4 años frente a los 69,8 años de los pacientes no expuestos a radioterapia, igualmente con una significación estadística contundente ($p < 0,005$).

No se encontraron diferencias en la edad del primer CBC detectado durante el seguimiento en los años del estudio.

Tabla 46 - Factores de riesgo - Radioterapia

	Radioterapia	Estadísticas de grupo			
		N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Edad 1º seguimiento	No	2131	71,57	12,192	,264
	Sí	40	72,00	15,371	2,430
Edad 1º absoluto	No	2131	69,85	12,573	,272
	Sí	40	62,43	15,782	2,495
CBCs en seguimiento	No	2131	1,82	2,420	,052
	Sí	40	4,25	3,940	,623
CBCs totales	No	2131	2,45	5,143	,111
	Sí	40	8,73	7,713	1,219

Tabla 47 - Factores de riesgo - Radioterapia - Prueba t-Student

		Prueba de muestras independientes								
		Levene calidad σ^2		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	<u>Sig.</u>	Dif. de	Dif. err.	95% IC	
						(bilat.)	medias	estándar	Inf.	Sup.
Edad 1º seguimiento	Se asumen σ^2 iguales	4,015	,045	-2,218	2169	,827	-4,427	1,956	-4,263	3,409
Edad 1º absoluto	No se asumen σ^2 iguales			2,957	39,935	,005	7,422	2,510	2,348	12,495
CBCs seguimiento	Se asumen σ^2 iguales	27,215	,000	-6,210	2169	,000	-2,434	,392	-3,203	-1,665
CBCs totales	Se asumen σ^2 iguales	29,897	,000	-7,559	2169	,000	-6,274	,830	-7,901	-4,646

6.3.9. Inmunosupresión

Se muestra un claro incremento del riesgo de basocelular para estos pacientes, detectándose un mayor número de carcinomas basocelulares por paciente (media de 3,4 tumores por paciente para los inmunodeprimidos vs 2,5 para los no

inmunodeprimidos), y una aparición más precoz de los mismos (66,1 años para los inmunosuprimidos vs 69,9 años para los no). Todo esto con significación estadística ($p<0,05$).

Al no disponerse de un grupo de control no se puede hacer un cálculo del riesgo relativo, pero las diferencias detectadas son bastante contundentes.

Tabla 48 - Factores de riesgo - Inmunosupresión

Estadísticas de grupo					
	Inmunosupresión	N	Media	Desviación estándar	Media err. estándar
Edad 1º seguimiento	No	2066	<u>71,77</u>	12,314	,271
	Sí	105	<u>67,94</u>	10,398	1,015
Edad 1º absoluto	No	2066	<u>69,89</u>	12,694	,279
	Sí	105	<u>66,12</u>	11,786	1,150
CBCs en seguimiento	No	2066	<u>1,83</u>	2,449	,054
	Sí	105	<u>2,50</u>	2,922	,285
CBCs totales	No	2066	<u>2,52</u>	5,297	,117
	Sí	105	<u>3,44</u>	4,587	,448

Tabla 49 - Factores de riesgo - Inmunosupresión - Prueba t-Student

Prueba de muestras independientes									
		Levene calidad de σ^2		prueba t para la igualdad de medias					
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilat.)	Dif. de medias	Dif. err. estándar	95% IC
									Inf. Sup.
Edad 1º seguimiento	No se asumen σ^2 iguales			3,640	119,325	<u>,000</u>	3,823	1,050	1,743 5,902
Edad 1º absoluto	No se asumen σ^2 iguales			3,184	116,603	<u>,002</u>	3,768	1,184	1,424 6,112
CBCs en seguimiento	Se asumen σ^2 iguales	7,722	,006	-2,734	2169	<u>,006</u>	-,677	,247	-1,162 -,191
CBCs totales	No se asumen σ^2 iguales			-1,979	118,550	<u>,050</u>	-,915	,463	-1,831 ,001

Si analizamos de manera disgregada por tipo de inmunosupresión (categorizándolas en farmacológicas, tumoral, VIH o combinada con RT), vemos que no todas tienen el mismo peso sobre la frecuencia de aparición. Los pacientes con combinaciones con radioterapia fueron los que tuvieron más carcinomas basocelulares por paciente (10 de media, si bien el grupo es pequeño para darle mucho valor a este dato), mientras que la inmunosupresión farmacológica aislada tuvo un efecto evidente pero más discreto (3,3 tumores por paciente de media). El resto de subgrupos no tuvieron mayor número de tumores.

Sin embargo, en todos los grupos de inmunosuprimidos se adelantó la aparición del primer basocelular (a excepción de los pacientes con VIH, que pareció retrasarse). Esto es estadísticamente significativo ($p<0,0005$) si lo comparamos con los 70 años de media en los no inmunosuprimidos.

Tabla 50 - Factores de riesgo - Inmunosupresión (por tipos)

		Descriptivos							
		N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% IC		Mí- nimo	Má- ximo
						Lím. inf.	Lím. sup.		
Edad 1° seguimiento	No	2066	71,77	12,314	,271	71,23	72,30	28	99
	Combinado	4	68,00	17,926	8,963	39,48	96,52	45	85
	Farmacológico	92	67,71	9,661	1,007	65,71	69,71	43	87
	Tumoral	7	68,57	14,831	5,606	54,86	82,29	45	86
	VIH	2	76,50	17,678	12,500	-82,33	235,33	64	89
	Total	2171	71,58	12,254	,263	71,07	72,10	28	99
Edad 1° absoluto	No	2066	69,89	12,694	,279	69,34	70,44	21	99
	Combinado	4	64,50	17,234	8,617	37,08	91,92	45	79
	Farmacológico	92	65,98	11,192	1,167	63,66	68,30	31	87
	Tumoral	7	66,00	16,422	6,207	50,81	81,19	45	86
	VIH	2	76,50	17,678	12,500	-82,33	235,33	64	89
	Total	2171	69,71	12,675	,272	69,18	70,24	21	99
CBCs en seguimiento	No	2066	1,83	2,449	,054	1,72	1,93	1	55
	Combinado	4	5,50	3,000	1,500	,73	10,27	1	7
	Farmacológico	92	2,43	2,985	,311	1,82	3,05	1	20
	Tumoral	7	1,86	1,215	,459	,73	2,98	1	4
	VIH	2	2,00	1,414	1,000	-10,71	14,71	1	3
	Total	2171	1,86	2,477	,053	1,76	1,97	1	55
CBCs totales	No	2066	2,52	5,297	,117	2,29	2,75	1	168
	Combinado	4	10,00	7,528	3,764	-1,98	21,98	1	18
	Farmacológico	92	3,27	4,453	,464	2,35	4,19	1	31
	Tumoral	7	2,29	1,976	,747	,46	4,11	1	6
	VIH	2	2,00	1,414	1,000	-10,71	14,71	1	3
	Total	2171	2,57	5,268	,113	2,35	2,79	1	168

Tabla 51 - Factores de riesgo - Inmunosupresión (por tipos) - ANOVA

		ANOVA				
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Edad 1° seguimiento	Entre grupos	1614,659	4	403,665	2,697	.029
	Dentro de grupos	324217,904	2166	149,685		
	Total	325832,563	2170			
Edad 1° absoluto	Entre grupos	1646,795	4	411,699	2,570	.036
	Dentro de grupos	346958,386	2166	160,184		
	Total	348605,181	2170			
CBCs en seguimiento	Entre grupos	85,524	4	21,381	3,500	.007
	Dentro de grupos	13230,466	2166	6,108		
	Total	13315,990	2170			
CBCs totales	Entre grupos	271,933	4	67,983	2,457	.044
	Dentro de grupos	59941,066	2166	27,674		
	Total	60212,999	2170			

Igualmente, parece ser que, en este grupo de pacientes, la distribución de los tumores es ligeramente diferente a la de la población general. Se detectaron más tumores proporcionalmente en piernas y espalda, y menos en cabeza/cuello ($p < 0,05$) (pese a que sigue siendo la localización más frecuente). Parece que en tronco anterior también son relativamente más frecuentes en inmunodeprimidos, pero no se alcanzó significación estadística.

Globalmente (en la prueba de Chi-cuadrado) estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,005$).

Tabla 52 - Localización (Zona) * Inmunosupresión

Zona * Inmunosupresión - Tabla cruzada					
			Inmunosupresión		Total
			No	Sí	
Zona	Brazos	Recuento	245 _a	19 _a	264
		% dentro de IS	6,5%	7,2%	6,5%
	<u>Cabeza-Cuello</u>	<u>Recuento</u>	<u>2267_a</u>	<u>126_b</u>	<u>2393</u>
		<u>% dentro de IS</u>	<u>60,0%</u>	<u>47,5%</u>	<u>59,2%</u>
	<u>Espalda</u>	<u>Recuento</u>	<u>651_a</u>	<u>59_b</u>	<u>710</u>
		<u>% dentro de IS</u>	<u>17,2%</u>	<u>22,3%</u>	<u>17,6%</u>
	Genitales	Recuento	6 _a	0 _a	6
		% dentro de IS	0,2%	0,0%	0,1%
	<u>Piernas</u>	<u>Recuento</u>	<u>288_a</u>	<u>30_b</u>	<u>318</u>
		<u>% dentro de IS</u>	<u>7,6%</u>	<u>11,3%</u>	<u>7,9%</u>
	Tronco ant	Recuento	321 _a	31 _a	352
		% dentro de IS	8,5%	11,7%	8,7%
Total	Recuento	3778	265	4043	
	% dentro de IS	100,0%	100,0%	100,0%	

Cada letra del subíndice denota un subconjunto de Inmunosupresión categorías cuyas proporciones de columna no difieren de forma significativa entre sí en el nivel ,05.

Tabla 53 - Localización (Zona) * Inmunosupresión - Chi-cuadrado

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	<u>Sig. asintótica</u> <u>(2 caras)</u>
Chi-cuadrado de Pearson	17,884 ^a	5	<u>,003</u>
Razón de verosimilitud	17,700	5	<u>,003</u>
Asociación lineal por lineal	10,376	1	<u>,001</u>
N de casos válidos	4043		

a. 1 casillas (8,3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,65.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas sin embargo en el lado de aparición (izquierdo/medial/derecho).

Si analizamos por separado a los pacientes con inmunosupresión asociada a trasplantes (entendiendo que su riesgo pudiera ser especialmente alto por la intensidad de inmunosupresión y la necesidad de tratamiento continuado durante años), los resultados difieren un poco.

Se observa que las medias de edad para los primeros tumores en el seguimiento (63,3 años) y absolutos (60,7 años) son aún menores que para el grupo general de inmunodeprimidos, con significación estadística rotunda ($p < 0,0005$). Además, el número de CBCs durante el seguimiento (2,6 por paciente) y total (3,9 por paciente) también es superior, pero no obstante no se consigue significación estadística completa al ser un grupo de subanálisis más reducido ($p > 0,05$).

Tabla 54 - Factores de riesgo - Inmunosupresión - Trasplantados

		Descriptivos							
		N	Media	Desv. estándar	Error estándar	95% IC		Mín.	Máx.
						Lím. inf.	Lím. sup.		
Edad 1º seguimiento	No	2136	71,72	12,271	,266	71,20	72,24	28	99
	Sí	35	63,34	7,577	1,281	60,74	65,95	45	76
	Total	2171	71,58	12,254	,263	71,07	72,10	28	99
Edad 1º absoluto	No	2136	69,86	12,665	,274	69,32	70,40	21	99
	Sí	35	60,69	9,749	1,648	57,34	64,03	31	76
	Total	2171	69,71	12,675	,272	69,18	70,24	21	99
CBCs en seguimiento	No	2136	1,85	2,456	,053	1,75	1,95	1	55
	Sí	35	2,57	3,500	,592	1,37	3,77	1	20
	Total	2171	1,86	2,477	,053	1,76	1,97	1	55
CBCs totales	No	2136	2,54	5,260	,114	2,32	2,77	1	168
	Sí	35	3,91	5,607	,948	1,99	5,84	1	31
	Total	2171	2,57	5,268	,113	2,35	2,79	1	168

Tabla 55 - Factores de riesgo - Inmunosupresión - Trasplantados - ANOVA

		ANOVA					
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	
Edad 1º seguimiento	Entre grupos	2414,172	1	2414,172	16,191	,000	
	Dentro de grupos	323418,391	2169	149,109			
	Total	325832,563	2170				
Edad 1º absoluto	Entre grupos	2896,904	1	2896,904	18,175	,000	
	Dentro de grupos	345708,277	2169	159,386			
	Total	348605,181	2170				
CBCs en seguimiento	Entre grupos	17,960	1	17,960	2,929	,087	
	Dentro de grupos	13298,030	2169	6,131			
	Total	13315,990	2170				
CBCs totales	Entre grupos	64,570	1	64,570	2,328	,127	
	Dentro de grupos	60148,428	2169	27,731			
	Total	60212,999	2170				

Por otra parte, los tumores presentados en los pacientes trasplantados son de menor tamaño al diagnóstico (6,8 vs 7,8mm de media) y la edad de presentación más temprana como ya se ha sugerido (63,5 vs 72,9 años de media), con significación estadística ($p < 0,05$). Hay indicios que el tiempo de evolución hasta el diagnóstico es más corto (11,2 vs 19,6 meses), pero el grupo es demasiado pequeño para conseguir significación ($p > 0,05$).

Tabla 56 - Factores de riesgo - Inmunosupresión - CBCs en trasplantados

Estadísticas de grupo					
	Trasplantado	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Tiempo evolución	No	767	19,60	23,704	,856
	Sí	4	11,25	8,617	4,308
Tamaño	No	3567	<u>7,811</u>	4,9329	,0826
	Sí	71	<u>6,754</u>	3,9981	,4745
Edad diagnóstico	No	3954	<u>72,92</u>	11,447	,182
	Sí	93	<u>63,47</u>	8,101	,840

Tabla 57 - Factores de riesgo - Inmunosupresión - CBCs en trasplantados - Prueba t-Student

Prueba de muestras independientes										
		Levene calidad de σ^2		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	<u>Sig.</u> (bilat.)	Dif. de medias	Dif. err. estándar	95% IC	
									Inf.	Sup.
Tiempo evolución	Se asumen σ^2 iguales			1,901	3,241	,147	8,350	4,393	-5,059	21,758
	No se asumen σ^2 iguales			2,195	74,305	<u>,031</u>	1,0573	,4816	,0977	2,0169
Edad diagnóstico	Se asumen σ^2 iguales	16,293	,000	7,914	4045	<u>,000</u>	9,450	1,194	7,109	11,791
	No se asumen σ^2 iguales									

Si se intenta un subanálisis por el tipo de trasplante que condiciona la inmunosupresión, se intuyen diferencias entre los grupos, aunque el reducido tamaño de los mismos dificulta considerablemente que resulten significativas.

Tabla 58 - Factores de riesgo - Subanálisis por tipo de trasplante

		Descriptivos							
		N	Media	Desv. estándar	Error estándar	95% IC		Mín.	Máx.
						Lím. inf.	Lím. sup.		
Edad 1º seguimiento	Riñón	26	62,58	8,367	1,641	59,20	65,96	45	76
	Hígado	5	65,00	5,701	2,550	57,92	72,08	61	75
	Corazón	2	67,50	,707	,500	61,15	73,85	67	68
	Riñón+Hígado	2	65,00	1,414	1,000	52,29	77,71	64	66
	Total	35	63,34	7,577	1,281	60,74	65,95	45	76
Edad 1º absoluto	Riñón	26	60,62	10,044	1,970	56,56	64,67	31	76
	Hígado	5	60,00	11,180	5,000	46,12	73,88	47	75
	Corazón	2	59,00	12,728	9,000	-55,36	173,36	50	68
	Riñón+Hígado	2	65,00	1,414	1,000	52,29	77,71	64	66
	Total	35	60,69	9,749	1,648	57,34	64,03	31	76
CBCs en seguimiento	Riñón	26	2,12	1,986	,390	1,31	2,92	1	10
	Hígado	5	5,80	7,981	3,569	-4,11	15,71	1	20
	Corazón	2	1,50	,707	,500	-4,85	7,85	1	2
	Riñón+Hígado	2	1,50	,707	,500	-4,85	7,85	1	2
	Total	35	2,57	3,500	,592	1,37	3,77	1	20
CBCs totales	Riñón	26	2,88	2,861	,561	1,73	4,04	1	14
	Hígado	5	9,40	12,582	5,627	-6,22	25,02	1	31
	Corazón	2	6,00	5,657	4,000	-44,82	56,82	2	10
	Riñón+Hígado	2	1,50	,707	,500	-4,85	7,85	1	2
	Total	35	3,91	5,607	,948	1,99	5,84	1	31

Tabla 59 - Factores de riesgo - Subanálisis por tipo de trasplante - ANOVA

		ANOVA				
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Edad 1° seguimiento	Entre grupos	69,040	3	23,013	,379	,769
	Dentro de grupos	1882,846	31	60,737		
	Total	1951,886	34			
Edad 1° absoluto	Entre grupos	45,389	3	15,130	,147	,931
	Dentro de grupos	3186,154	31	102,779		
	Total	3231,543	34			
CBCs en seguimiento	Entre grupos	62,118	3	20,706	1,811	,166
	Dentro de grupos	354,454	31	11,434		
	Total	416,571	34			
CBCs totales	Entre grupos	198,389	3	66,130	2,355	,091
	Dentro de grupos	870,354	31	28,076		
	Total	1068,743	34			

6.4. Tratamiento

Se recogieron los datos de la todas las modalidades de tratamiento elegidas.

Para el abordaje inicial de los carcinomas basocelulares, el tratamiento fue la cirugía escisional para casi el 80% de los casos, seguido de la crioterapia (12%).

Se perdió el seguimiento de 51 pacientes (un 1,3% del total de tumores) y hasta 10 (un 0,2%) rechazaron recibir tratamiento, por lo que estos no se incluyeron en el cálculo de porcentajes.

Tabla 60 – Tratamiento (inicial)

<i>Tratamiento</i>	<i>Recuento</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>Cirugía estándar</i>	3178	79,73%
<i>Crioterapia</i>	477	11,97%
<i>Imiquimod</i>	174	4,37%
<i>Ex. tangencial</i>	77	1,93%
<i>TFD</i>	64	1,61%
<i>Mohs</i>	15	0,38%
<i>RT</i>	1	0,02%
Total	3986	100%

En el análisis por sexos de las modalidades de tratamiento, se puede observar ($p<0,01$), que la cirugía es más frecuentemente elegida en mujeres, mientras que la crioterapia y terapia fotodinámica se usan proporcionalmente más en hombres.

Tabla 61 - Tratamiento * Sexo

Tratamiento * Sexo - Tabla cruzada					
Tratamiento			Sexo		Total
			<u>H</u>	<u>M</u>	
	<u>Cirugía</u>	<u>Recuento</u>	<u>1739_a</u>	<u>1439_b</u>	<u>3178</u>
		<u>% dentro de Sexo</u>	<u>77,8%</u>	<u>82,1%</u>	<u>79,7%</u>
	<u>Crioterapia</u>	<u>Recuento</u>	<u>291_a</u>	<u>186_b</u>	<u>477</u>
		<u>% dentro de Sexo</u>	<u>13%</u>	<u>10,6%</u>	<u>12%</u>
	Imiquimod	Recuento	108 _a	66 _a	174
		% dentro de Sexo	4,8%	3,8%	4,4%
	Mohs	Recuento	6 _a	9 _a	15
		% dentro de Sexo	0,3%	0,5%	0,4%
	Radioterapia	Recuento	0 _a	1 _a	1
		% dentro de Sexo	0,0%	0,1%	0,0%
	Ex. tangencial	Recuento	46 _a	31 _a	77
		% dentro de Sexo	2,1%	1,8%	1,9%
Total	<u>TFD</u>	<u>Recuento</u>	<u>44_a</u>	<u>20_b</u>	<u>64</u>
		<u>% dentro de Sexo</u>	<u>2%</u>	<u>1,1%</u>	<u>1,6%</u>
		Recuento	2234	1752	3986
		% dentro de Sexo	100,0%	100,0%	100,0%

Cada letra del subíndice denota un subconjunto de Sexo categorías cuyas proporciones de columna no difieren de forma significativa entre sí en el nivel ,05.

Tabla 62 - Tratamiento * Sexo - Chi-cuadrado

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	<u>Sig. asintótica</u> <u>(2 caras)</u>
Chi-cuadrado de Pearson	17,057 ^a	8	<u>,009</u>
Razón de verosimilitud	17,631	8	,007
N de casos válidos	4047		
a. 2 casillas (14,3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,44.			

Para conocer nuestros datos de efectividad de las diversas modalidades terapéuticas, se analizó el seguimiento de los tumores, registrándose si se consiguieron bordes libres (para las modalidades quirúrgicas), curación clínica (para las no quirúrgicas) o no.

En el caso de conseguir bordes libres o curación primaria, se estudió si hubo recidivas durante el seguimiento, cuando ocurrieron y cómo se trataron, así como la efectividad de esa siguiente línea de tratamiento.

En el caso de no conseguir bordes libres con las modalidades quirúrgicas, se recogió si se hizo un segundo tratamiento de manera inmediata, o si basándose en los datos clínicos se pospuso el mismo y se dejó en observación al paciente, y si hubo o no recidivas. Si se optó por una modalidad quirúrgica, también se recoge si en la segunda pieza anatomopatológica no se encontró tumor.

Puesto que el desarrollo puede ser un tanto confuso, se representará en forma de diagramas de flujo al concluir la explicación detallada.

Asimismo, se ofrecen unas tablas resumen con las tasas de curación efectiva (es decir, los curados/bordes libres, más los que se reintervienen sin hallar tumor, menos las recidivas), y el riesgo de recidiva tras un tratamiento exitoso en primera o segunda instancia.

6.4.1. *Cirugía*

La cirugía estándar (exéresis a plano, con márgenes clínicamente adecuados, y cierre, sin poderse separar los datos por exéresis en huso, colgajos, injertos y demás técnicas reconstructivas) fue la más utilizada (3178 intervenciones).

De estas, 2989 (un 94%) obtuvieron bordes libres de tumor. Se puede añadir que en 2 de estos tumores se hizo radioterapia de consolidación al tratarse de lesiones de alto riesgo por la infiltración perineural.

En estos casos, se detectaron durante el seguimiento 22 recidivas (un 0,7% de los tumores extirpados por completo), con un tiempo medio a recidiva de 29,5 meses.

De los 189 basocelulares (un 5,9% del total intervenidos) que mostraron bordes afectos en la cirugía inicial (se hará un subanálisis por el tipo de borde más adelante), se decidió tratamiento adicional en 71 de ellos (un 37,6%). 56 se reintervinieron quirúrgicamente, consiguiendo bordes libres en 27 de ellos (de los que sólo recidivó 1, que se solventó finalmente con cirugía de Mohs), persistiendo afectación de bordes en 3 (de esos uno se reintervino sin encontrar tumor, otro se vigiló sin que hubiera recidiva y el tercero curó tras cirugía de Mohs). En 26 de las reintervenciones no se encontraron restos de tumor, por lo que sería razonable añadirlas a los que no hubieran recidivado (o al menos no más frecuentemente que si hubieran tenido un borde libre desde un principio). Como segundo tratamiento, se optó también por crioterapia en un caso (que no fue eficaz y requirió cirugía con bordes

libres), imiquimod en 3 casos (con respuesta completa y sin recidivas), cirugía de Mohs en 5 casos (con resolución completa y sin recidivas), radioterapia en 5 pacientes (de los que sólo uno tuvo que ser reintervenido hasta en 2 ocasiones más) y terapia fotodinámica en 1 caso que resolvió el cuadro.

En los 118 que no se reintervinieron y se optó por vigilancia se detectaron tan solo 15 recidivas (un 12,7%). Estas se manejaron con cirugía (13, consiguiendo bordes libres en 9 y requiriendo una tercera intervención en los otros 4, que dio bordes libres en 3 de ellos y al otro lo llevó a requerir radioterapia), crioterapia (1, con resolución) y radioterapia (1, con resolución). Esto quiere decir que hasta en el 87,3% de los carcinomas basocelulares extirpados con borde histológicamente afecto, en los que se decide seguimiento clínico, no hay recidivas.

En la mayoría de los casos, se reflejó en la historia que no quedaban restos clínicos del tumor.

Como dato adicional, globalmente, en las 37 recidivas detectadas, el tiempo transcurrido desde el tratamiento inicial fue de 25,2 meses de media.

6.4.2. *Exéresis tangencial y electrocoagulación*

Se optó por esta técnica quirúrgicamente más simple y rápida, en 77 ocasiones.

Se obtuvieron bordes libres en 57 de los pacientes (un 74%), de los que no hubo ninguna recidiva.

De los 20 que mostraron borde afecto, se retrataron 7 de ellos, 6 con cirugía (encontrando tumor y extirpándolo al completo en 2 de ellos, pero sin encontrar restos de CBC en 4) y uno con crioterapia, con éxito.

En los que se decidió vigilancia pese a borde afecto (13), sólo hubo 2 recidivas (ambas se reintervinieron, pero una aún tuvo borde afecto y se remitió a cirugía de Mohs con la que resolvió definitivamente). Esto supone que 11 de ellos (un 84,6%) no recidivaron pese a tener un borde afecto y elegirse vigilancia.

La media de tiempo a estas 2 recidivas fue de 26,5 meses, pero es poco valorable al ser tan pocos casos.

6.4.3. *Cirugía de Mohs*

En nuestra muestra, la cirugía de Mohs fue elegida como abordaje primario en 15 ocasiones, con una tasa de curación del 100% y ninguna recidiva.

Si extendemos la selección a las veces que fue escogida como 2ª, 3ª o 4ª línea de tratamiento, la muestra se amplía con 9 intervenciones adicionales (hasta un total de 24), con exactamente el mismo éxito del 100% y sin ninguna recidiva.

6.4.4. *Crioterapia*

Esta modalidad conservadora de tratamiento se eligió hasta en 477 ocasiones.

Se obtuvo curación clínica, objetivada en una visita posterior, en 414 casos (un 86,8%).

En estos, hubo 16 recidivas (un 3,9% de los curados) que se trataron con cirugía (10, con bordes libres y sin recidivas), crioterapia (5 en total, curando 4, persistiendo en 1 pero rechazándose más tratamiento) o imiquimod (sin éxito, se realizó exéresis tangencial con bordes libres y sin recidiva).

De los 63 casos que clínicamente persistieron, se optó por cirugía en 23 de ellos (quedando bordes libres en 20, sin recidivas; y afectos en 3, de los que 2 se vigilaron sin recidiva y uno se reintervino sin encontrar restos de tumor), se repitió crioterapia en 14 de ellos, (logrando curación de 10, con una sola recidiva posterior que resolvió con imiquimod, y persistiendo 4 carcinomas basocelulares que curaron con cirugía a bordes libres), se cambió a imiquimod en 4 (que respondieron satisfactoriamente), exéresis tangencial en 1 (borde libre y sin recidiva) y TFD en 2 (curados sin recidiva). En este grupo de “persistencia”, quedan incluidos 19 pacientes que perdieron en el seguimiento, por lo que no se pudo comprobar la curación clínica.

Probablemente se pueda plantear si estos 19 pacientes, se deberían incluir en los curados, ya que, explorando las historias de los mismos, no volvieron a consultar por dicho problema ni fueron remitidos de nuevo a nosotros desde atención primaria ni desde otros especialistas.

Si aceptamos esta asunción, la eficacia de la crioterapia como tratamiento primario, subiría hasta el 90,8% (433 de 477), y la tasa de curación efectiva al 87,4%.

Globalmente, las recidivas (contando con que se hubiera dado por curado en una visita posterior, claro) se produjeron en una media de 21,2 meses tras el tratamiento inicial.

Si analizamos los pacientes en los que se eligió esta modalidad de tratamiento (por ser la más abundante entre las no quirúrgicas), veremos que tienen características diferentes:

- Más superficiales clínicamente - 399 de los tratados con crioterapia, se describieron clínicamente como superficiales (es decir, un 83,6%), mientras que sólo fueron el 23% del total ($p<0,05$).
- Menos confirmación histológica - 421, o sea un 88,3%, sin confirmación histológica (frente al menos del 16% que se dejan sin confirmar globalmente). Esto es estadísticamente significativo hasta cuando se compara con las otras modalidades de tratamiento “conservador”, que tienen porcentajes mucho más altos.
- Más en tronco - hasta el 58%, comparado con el 26% del cómputo global ($p<0,05$).
- Menos en cara - apenas el 21%, comparado con el 59,2% del recuento completo ($p<0,05$).

6.4.5. *Imiquimod*

Se trataron 174 CBCs de manera conservadora mediante imiquimod 5% crema, según pauta de ficha técnica (5 noches por semana durante 6 semanas), con las mínimas variaciones ocasionales atribuibles a los efectos secundarios y demás problemas de cumplimentación.

Hasta 159, consiguieron una remisión clínica completa del carcinoma basocelular tratado (más uno extra que por sospecha de persistencia, tras cirugía no se encontraron restos de tumor), y de ellos 153 no recidivaron. Esto supone una efectividad del 91,9%.

Sin embargo, 7 de las lesiones sí recidivaron. En 5 se recurrió a la cirugía, resolviendo todas ellas, en una se reintentó imiquimod sin éxito (y se acabó interviniendo con éxito) y uno de ellos se perdió el seguimiento tras recidivar.

No respondieron al tratamiento primario con imiquimod 15 pacientes (14 si contamos el que se intervino sin quedar tumor). De ellos, se operaron 7: 6 con bordes libres y uno con bordes afectos en el que se decidió vigilancia (sin recidiva en ninguno). Se trataron con crioterapia 4, con éxito completo. Se repitió imiquimod en 2 ocasiones sin éxito, y uno de ellos acabó respondiendo a un tercer ciclo de imiquimod y el otro a cirugía. Uno se trató con TFD con recidiva, imiquimod con recidiva y finalmente cirugía.

Para los pacientes tratados con imiquimod, el tiempo medio a recidiva fue de 20,1 meses.

6.4.6. *Terapia fotodinámica*

Se trataron 64 carcinomas basocelulares mediante esta técnica.

De ellos, respondieron clínicamente 55 (un 85,9%). En el seguimiento hubo 6 recidivas, que 3 se trataron con cirugía (2 con bordes libres y uno con borde afecto, pero ninguno recidivó), 2 con un segundo ciclo de TFD (ambos con éxito) y 1 con crioterapia (que posteriormente recidivó y se trató exitosamente con cirugía).

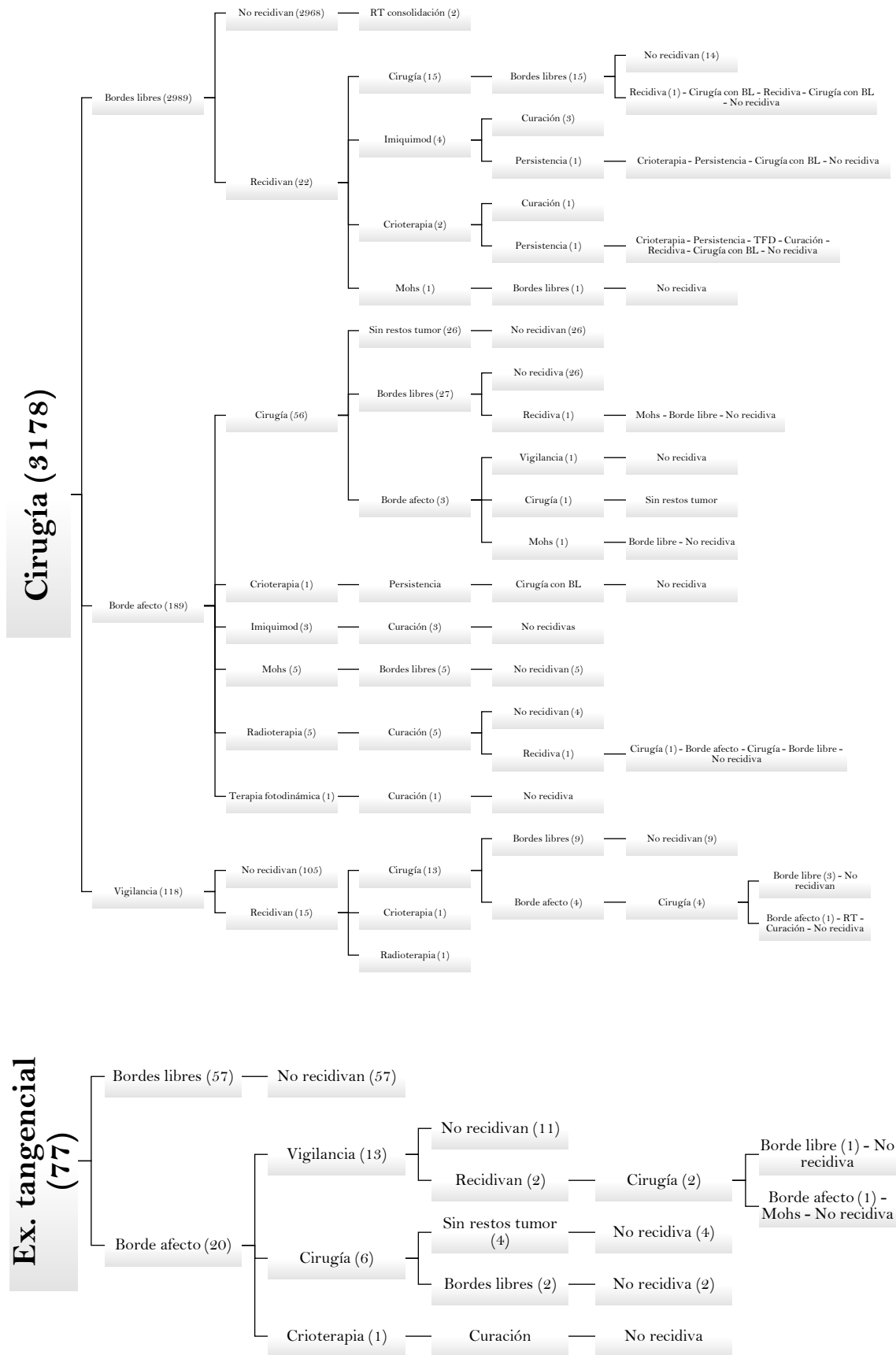
De los 9 que no respondieron, en 1 se decidió abstención terapéutica por el estado del paciente, en 4 se recurrió con éxito a la cirugía, y en otro se recurrió repetidamente a crioterapia (hasta 3 tandas) para finalmente curar con imiquimod.

Globalmente en los pacientes que recidivaron, el tiempo medio transcurrido fue de 18,3 meses.

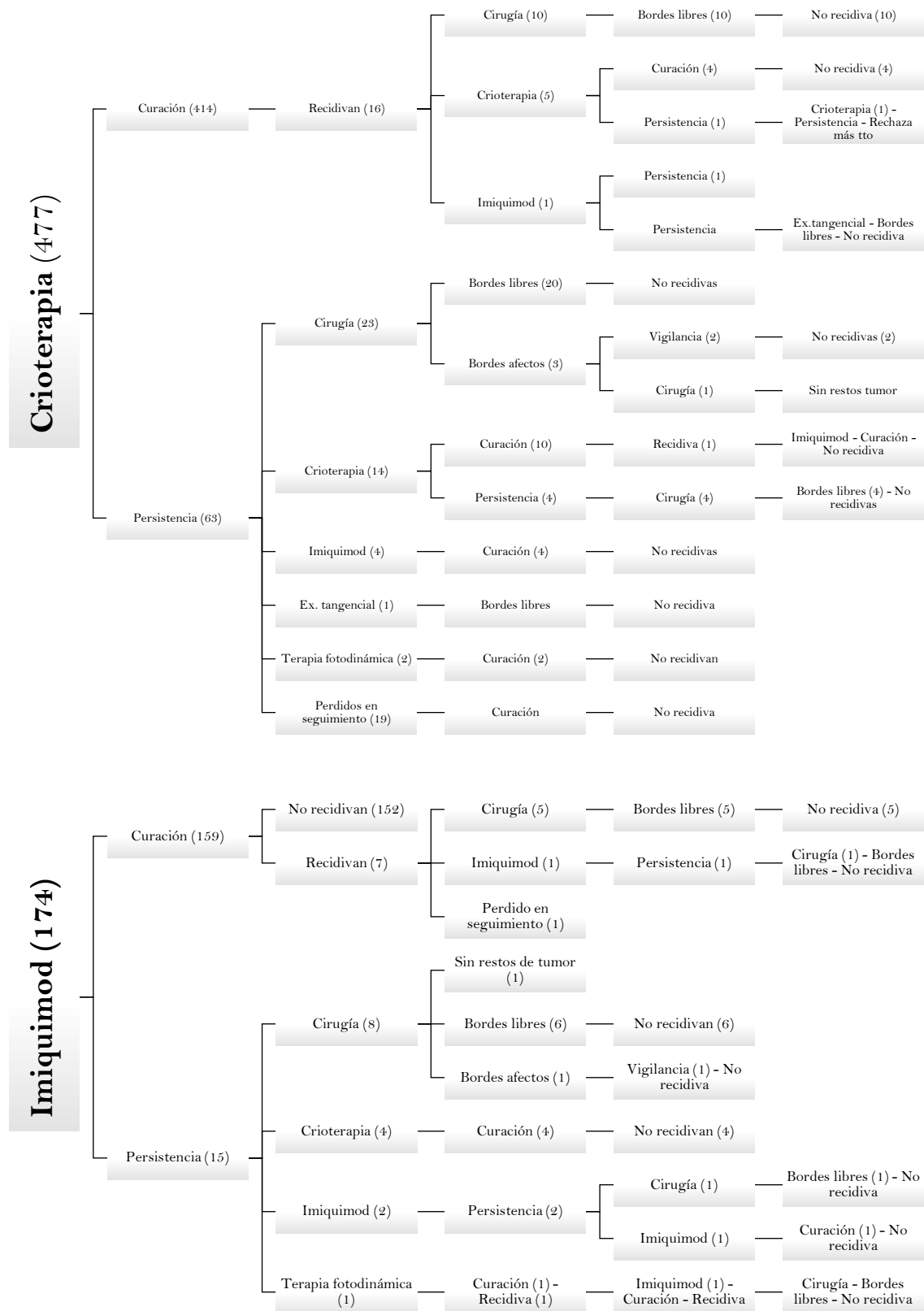
6.4.7. *Radioterapia*

Sólo fue abordaje inicial en un carcinoma basocelular en la frente de un paciente con importantes comorbilidades. La respuesta fue completa y no hubo recidivas en el seguimiento. Se utilizó también como tratamiento adyuvante (2), complementario sobre una exéresis con borde afecto (5, con una recidiva posterior en este subgrupo) y de las recidivas (3).

6.4.8. Diagramas de flujo y tablas de tratamientos y resultados



Mohs (15) — Bordes libres (15) — No recidivan (15)



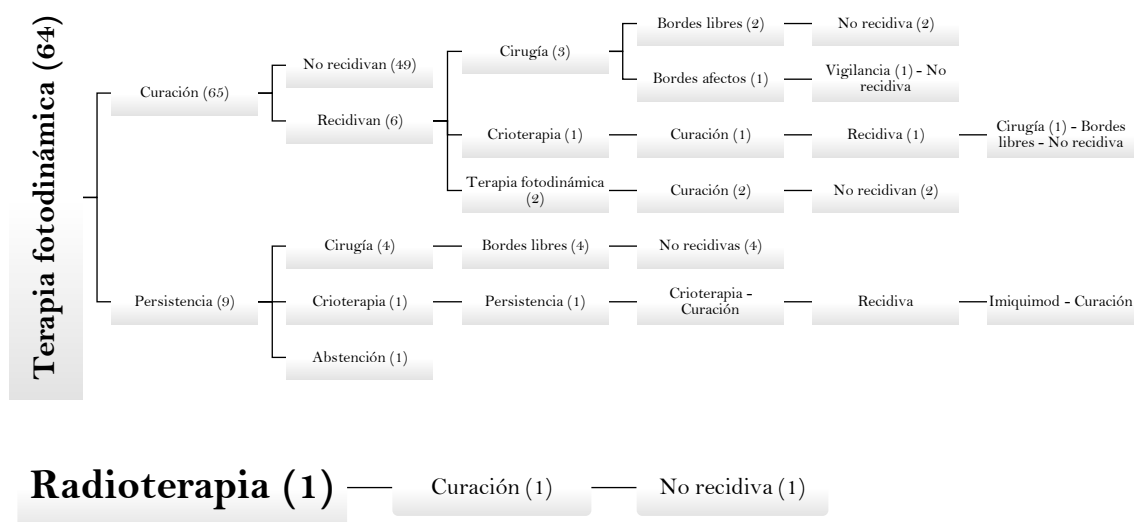


Tabla 63 - Tratamiento - Resultados tratamientos primarios

<i>Tratamiento primario</i>	<i>Curación/borde libre primario</i>	<i>Curación definitiva</i>	<i>Recidivas tras curación/BL</i>
<i>Cirugía</i>	94,05%	97,51%	0,74%
<i>Exéresis tangencial</i>	74,03%	93,51%	0%
<i>Mohs</i>	100%	100%	0%
<i>Crioterapia</i>	86,79%-90,78%	83,44%-87,42%	3,86%
<i>Imiquimod</i>	91,95%	87,93%	4,40%
<i>TFD</i>	85,94%	76,56%	10,91%

No se incluye la radioterapia al ser sólo un paciente.

Respecto al tiempo a las recidivas encontradas globalmente para cada tratamiento en primera línea, se presenta una tabla resumen con los datos anteriormente comentados.

Tabla 64 - Tratamiento - Recuento y tiempo a recidiva tras tratamiento primario

	Tiempo a recidiva tras tratamiento primario (en meses)							
	Recuento	Media	Desviación	Error	95% IC		Mín.	Máx.
	recidivas	tiempo (m)	estándar	estándar	Lím. inf.	Lím. sup.		
Cirugía	37	25,19	16,928	2,783	19,55	30,83	2	67
Crioterapia	16	21,25	20,622	5,155	10,26	32,24	2	90
Imiquimod	7	20,14	10,431	3,943	10,50	29,79	7	39
Ex. tangencial	2	26,50	4,950	3,500	-17,97	70,97	23	30
TFD	6	18,33	6,890	2,813	11,10	25,56	10	27
Total	68	23,18	16,412	1,990	19,20	27,15	2	90

Se ha calculado también la eficacia para los tratamientos usados como segunda línea. Evidentemente los porcentajes de curación son inferiores a los de los tratamientos primarios.

Tabla 65 - Tratamiento - Resultados tratamientos secundarios

Tratamiento secundario	Curación/borde libre secundario	Curación definitiva 2ª	Recidivas tras curación/BL 2º
<i>Cirugía</i>	90,26%	92,92%	4,55%
<i>Mohs</i>	100%	100%	0%
<i>Crioterapia</i>	73,33%	66,66%	9,09%
<i>Imiquimod</i>	66,66%	66,66%	0%*
<i>TFD</i>	100%*	85,71%	16,66%
<i>Radioterapia</i>	100%*	87,5%	12,5%

No se incluye la exéresis tangencial al ser sólo un paciente.

* No es relevante al ser la muestra pequeña.

6.4.9. Bordes en cirugía

Se buscaron variables predictoras del riesgo de obtener bordes afectados en cirugía (acotándolo a la cirugía convencional).

Analizando primero las variables cuantitativas, aunque parecía haber una cierta tendencia a que los tumores en pacientes de más edad y que hubieran tenido el primero más jóvenes, tuvieran más riesgo de tener bordes afectados, no se alcanzó significación estadística ($p > 0,05$).

No se encontró tampoco relación con el número total de basocelulares, la sincronidad o el tamaño del CBC.

Sin embargo, sí se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tiempo de evolución del tumor y la posibilidad de no lograr extirparlo por completo (con una media de cerca de 15 meses para bordes libres y 20 para bordes afectados; $p < 0,01$).

Tabla 66 - Bordes en cirugía - Variables cuantitativas

Estadísticas de grupo					
	Bordes libres	N	<u>Media</u>	Desviación estándar	Media de error estándar
Edad 1° absoluto	No	189	70,72	13,607	,990
	Sí	2989	69,26	12,294	,225
CBCs totales	No	189	4,88	8,957	,652
	Sí	2989	5,46	9,368	,171
Tiempo evolución	No	46	14,70	10,237	1,509
	Sí	657	19,62	24,385	,951
Tamaño	No	182	7,893	4,8810	,3618
	Sí	2908	7,601	4,5188	,0838
Edad diagnóstico	No	189	74,37	11,911	,866
	Sí	2989	72,81	11,606	,212
CBCs sincrónicos	No	189	1,83	2,009	,146
	Sí	2989	2,01	2,241	,041

Tabla 67 - Bordes en cirugía - Variables cuantitativas - Prueba t-Student

Prueba de muestras independientes								
		prueba t para la igualdad de medias						
		t	gl	<u>Sig.</u>	Dif.	Dif. err.	95% IC	
				<u>(bilat)</u>	medias	estándar	Inf.	Sup.
Edad 1° Absoluto	No se asumen σ^2 iguales	1,440	207,874	,151	1,461	1,015	-,540	3,462
CBCs totales	No se asumen σ^2 iguales	-,867	214,837	,387	-,584	,674	-1,912	,744
Tiempo evolución	No se asumen σ^2 iguales	-2,761	86,917	,007	-4,927	1,784	-8,473	-1,381
Tamaño ((D+d)/2)	No se asumen σ^2 iguales	,786	200,903	,433	,2919	,3714	-,4404	1,0242
Edad diagnóstico	No se asumen σ^2 iguales	1,747	211,204	,082	1,558	,892	-,200	3,317
CBCs sincrónicos	No se asumen σ^2 iguales	-1,169	218,657	,244	-,177	,152	-,476	,122

Respecto a las variables cualitativas, parecen encontrarse más relaciones relevantes.

Se encontraron bordes más frecuentemente afectos para los tumores localizados en cabeza y cuello (un 7,7%), genitales (un 16,7%, si bien el escaso número de lesiones en esta zona impide la significación estadística particular), y menos frecuentemente afectos en espalda (un 2,1%) y tronco anterior (un 0%). Globalmente se reconocen riesgos diferentes según la localización ($p < 0,0005$).

Tabla 68 - Bordes en cirugía * Zona

Zona * Bordes libres - Tabla cruzada					
Zona	N/C		Bordes libres		Total
			No	Sí	
		Recuento	0 _a	3 _a	3
		% dentro de Zona	0,0%	100,0%	100,0%
	Brazos	Recuento	5 _a	166 _a	171
		% dentro de Zona	2,9%	97,1%	100,0%
	<u>Cabeza-Cuello</u>	<u>Recuento</u>	<u>163_a</u>	<u>1967_b</u>	2130
		<u>% dentro de Zona</u>	<u>7,7%</u>	<u>92,3%</u>	100,0%
	<u>Espalda</u>	<u>Recuento</u>	<u>9_a</u>	<u>427_b</u>	436
		<u>% dentro de Zona</u>	<u>2,1%</u>	<u>97,9%</u>	100,0%
	Genitales	Recuento	1 _a	5 _a	6
		% dentro de Zona	16,7%	83,3%	100,0%
	Piernas	Recuento	11 _a	182 _a	193
		% dentro de Zona	5,7%	94,3%	100,0%
	<u>Tronco ant</u>	<u>Recuento</u>	<u>0_a</u>	<u>239_b</u>	239
		<u>% dentro de Zona</u>	<u>0,0%</u>	<u>100,0%</u>	100,0%
Total		Recuento	189	2989	3178
		% dentro de Zona	5,9%	94,1%	100,0%

Cada letra del subíndice denota un subconjunto de Bordes libres categorías cuyas proporciones de columna no difieren de forma significativa entre sí en el nivel ,05.

Tabla 69 - Bordes en cirugía * Zona - Chi-cuadrado

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	<u>Sig. asintótica (2 caras)</u>
Chi-cuadrado de Pearson	42,178 ^a	6	<u>,000</u>
Razón de verosimilitud	59,660	6	,000
N de casos válidos	3178		

a. 3 casillas (21,4%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,18.

Igualmente, dentro de cabeza y cuello, el riesgo de encontrar bordes afectos en la cirugía es diferente según el área implicada ($p < 0,005$). Es significativamente superior para la zona nasal y periauricular (con riesgos superiores al 10%), acercándose a este número la calota (pero sin significación estadística). El área con menos riesgo de tener bordes afectos fue el cuello (un 1%). Para el resto de áreas faciales, el riesgo fue intermedio (5,4-6,3%).

Tabla 70 - Bordes en cirugía * Área (Cara)

Área (Cara) * Bordes libres - Tabla cruzada			Bordes libres		Total
			No	Sí	
Área (Cara)	Calota	Recuento	12 _a	113 _a	125
		% dentro de Área (Cara)	9,6%	90,4%	100,0%
	Cuello	Recuento	1 _a	91 _b	92
		<u>% dentro de Área (Cara)</u>	<u>1,1%</u>	98,9%	100,0%
	Frente	Recuento	24 _a	417 _b	441
		% dentro de Área (Cara)	5,4%	94,6%	100,0%
	Mandíbulas	Recuento	3 _a	45 _a	48
		% dentro de Área (Cara)	6,3%	93,8%	100,0%
	Mejillas	Recuento	12 _a	205 _a	217
		% dentro de Área (Cara)	5,5%	94,5%	100,0%
	Nasal	<u>Recuento</u>	<u>58_a</u>	505 _b	563
		<u>% dentro de Área (Cara)</u>	<u>10,3%</u>	89,7%	100,0%
	Oreja	<u>Recuento</u>	<u>32_a</u>	263 _b	295
		<u>% dentro de Área (Cara)</u>	<u>10,8%</u>	89,2%	100,0%
	Periocular	Recuento	11 _a	171 _a	182
		% dentro de Área (Cara)	6,0%	94,0%	100,0%
	Perioral	Recuento	10 _a	153 _a	163
		% dentro de Área (Cara)	6,1%	93,9%	100,0%
Total		Recuento	163	1963	2126
		% dentro de Área (Cara)	7,7%	92,3%	100,0%

Cada letra del subíndice denota un subconjunto de Bordes libres categorías cuyas proporciones de columna no difieren de forma significativa entre sí en el nivel ,05.

Tabla 71 - Bordes en cirugía * Área (Cara) - Chi-cuadrado

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	<u>Sig. asintótica (2 caras)</u>
Chi-cuadrado de Pearson	21,861 ^a	8	<u>,005</u>
Razón de verosimilitud	24,425	8	,002
N de casos válidos	2126		

a. 1 casillas (5,6%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,68.

Los CBCs con subtipos histológicos agresivos (micronodular, morfeiforme, infiltrativo o basoescamoso), también afectaron a los márgenes quirúrgicos con más del doble de frecuencia que los que no (11,7% vs 4,9%), con gran significación estadística ($p < 0,0005$).

Tabla 72 - Bordes en cirugía * Subtipo histológico agresivo

Subtipo histológico agresivo * Bordes libres - Tabla cruzada					
		Bordes libres		Total	
		No	Sí		
Subtipo	No	Recuento	130 _a	2539 _b	2669
histológico		% dentro de Agresivos	4,9%	95,1%	100,0%
agresivo	Sí	Recuento	59 _a	446 _b	505
		% dentro de Agresivos	11,7%	88,3%	100,0%
Total		Recuento	189	2985	3174
		% dentro de Agresivos	6,0%	94,0%	100,0%

Cada letra del subíndice denota un subconjunto de Bordes libres categorías cuyas proporciones de columna no difieren de forma significativa entre sí en el nivel ,05.

Tabla 73 - Bordes en cirugía * Subtipo histológico agresivo - Chi-cuadrado

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	35,192 ^a	1	,000		
Corrección de continuidad ^b	33,986	1	,000		
Razón de verosimilitud	29,421	1	,000		
Prueba exacta de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	35,181	1	,000		
N de casos válidos	3174				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 30,07.
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Asimismo, los subtipos superficiales se extirparon por completo más frecuentemente que el resto (96,2% vs 93,7%), de forma significativa ($p < 0,05$).

Tabla 74 - Bordes en cirugía * Superficial

Superficial * Bordes libres - Tabla cruzada					
		Bordes libres		Total	
		No	Sí		
Superficial	No	Recuento	171 _a	2532 _b	2703
		% dentro de Superficial	6,3%	93,7%	100,0%
	Sí	Recuento	18 _a	457 _b	475
		% dentro de Superficial	3,8%	96,2%	100,0%
Total		Recuento	189	2989	3178
		% dentro de Superficial	5,9%	94,1%	100,0%

Cada letra del subíndice denota un subconjunto de Bordes libres categorías cuyas proporciones de columna no difieren de forma significativa entre sí en el nivel ,05.

Tabla 75 - Bordes en cirugía * Superficial - Chi-cuadrado

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	<u>Sig. asintótica</u> <u>(2 caras)</u>	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	4,648 ^a	1	,031		
Corrección de continuidad ^b	4,206	1	,040		
Razón de verosimilitud	5,188	1	,023		
Prueba exacta de Fisher				,035	,016
Asociación lineal por lineal	4,647	1	,031		
N de casos válidos	3178				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 28,25.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Como era de esperar, los tumores con infiltración perineural también dieron bordes afectos con más frecuencia (se verá en la sección siguiente).

No se encontró relación estadísticamente significativa entre la frecuencia de bordes afectos y el antecedente de daño actínico, si bien sí parece que los datos sugieren algo en este sentido (los bordes afectos son el doble de frecuentes en el grupo con daño actínico). Tampoco hubo diferencias entre los subtipos de daño actínico, ni con la presencia de elastosis solar histológica.

Tabla 76 - Bordes en cirugía * Daño actínico

Daño actínico * Bordes libres - Tabla cruzada					
		Bordes libres		Total	
		No	Sí		
Daño actínico	No	Recuento	2 _a	59 _a	61
		% dentro de Daño actínico	3,3%	96,7%	100,0%
	Sí	Recuento	65 _a	906 _a	971
		% dentro de Daño actínico	6,7%	93,3%	100,0%
Total		Recuento	67	965	1032
		% dentro de Daño actínico	6,5%	93,5%	100,0%

Cada letra del subíndice denota un subconjunto de Bordes libres categorías cuyas proporciones de columna no difieren de forma significativa entre sí en el nivel ,05.

Tabla 77 - Bordes en cirugía * Daño actínico - Chi-cuadrado

	Pruebas de chi-cuadrado				
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Sig. exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	1,103 ^a	1	,294		
Corrección de continuidad ^b	,612	1	,434		
Razón de verosimilitud	1,319	1	,251		
Prueba exacta de Fisher				,423	,225
Asociación lineal por lineal	1,102	1	,294		
N de casos válidos	1032				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,96.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tampoco hubo diferencias entre sexos, fototipos, lado afecto, inmunosuprimidos, trasplantados ni pacientes con antecedente de radioterapia.

Por último, como era igualmente previsible, el riesgo de exéresis incompleta fue considerablemente mayor en las segundas intervenciones que en las primeras (10% vs 6%).

6.4.10. Infiltración perineural

Como se ha expuesto, se recogieron las características histológicas adicionales de los tumores analizados. Se encontraron tan solo 8 lesiones con infiltración perineural (IPN), lo que supone un 0,2%.

En nuestra muestra, el tamaño de los carcinomas basocelulares que tenían IPN, fue más del doble que los que no, (16,6 mm vs 7,8 mm), con significación estadística ($p < 0,0005$).

Tabla 78 - Infiltración perineural - Variables cuantitativas

	Estadísticas de grupo				
	Perineural	N	<u>Media</u>	Desviación estándar	Media de error estándar
Tiempo evolución (m)	No	767	19,54	23,702	,856
	Sí	4	21,75	13,720	6,860
Tamaño (mm)	No	3630	7,771	4,8796	,0810
	Sí	8	16,625	11,5504	4,0837
Edad diagnóstico (a)	No	4039	72,70	11,469	,180
	Sí	8	75,25	11,548	4,083

Tabla 79 - Infiltración perineural - Variables cuantitativas - Prueba t-Student

		Prueba de muestras independientes								
		Levene calidad de σ^2		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilat.)	Dif. de medias	Dif. err. estándar	95% IC	
									Inferior	Superior
Tiempo evolución	No se asumen σ^2 iguales			-,319	3,094	,770	-2,205	6,913	-23,833	19,423
Tamaño	Se asumen σ^2 iguales	13,531	,000	-5,104	3636	,000	-8,8543	1,7348	-12,2554	-5,4531
Edad diagnóstico	No se asumen σ^2 iguales			-,624	7,027	,552	-2,549	4,087	-12,206	7,107

La probabilidad de obtener bordes libres en la exéresis o curación clínica, también fue significativamente menor (63% para IPN vs 92% para los que no)($p < 0,05$).

Tabla 80 - Infiltración perineural * Bordes libres

Bordes libres/resolución * Infiltración perineural - Tabla cruzada					
		Perineural		Total	
		No	Sí		
Bordes libres/resolución	No	Recuento	354 _a	3 _b	357
		% dentro de Bordes libres/resolución	99,2%	0,8%	100,0%
		% dentro de Perineural	8,8%	37,5%	8,8%
	Sí	Recuento	3685 _a	5 _b	3690
		% dentro de Bordes libres/resolución	99,9%	0,1%	100,0%
		% dentro de Perineural	91,2%	62,5%	91,2%
Total		Recuento	4039	8	4047
		% dentro de Bordes libres/resolución	99,8%	0,2%	100,0%
		% dentro de Perineural	100,0%	100,0%	100,0%

Cada letra del subíndice denota un subconjunto de Infiltración perineural categorías cuyas proporciones de columna no difieren de forma significativa entre sí en el nivel ,05.

Tabla 81 - Infiltración perineural * Bordes libres - Chi-cuadrado

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Sig. exacta (2 caras)	Sig. exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	8,197 ^a	1	,004		
Corrección de continuidad ^b	5,013	1	,025		
Razón de verosimilitud	4,923	1	,027		
Prueba exacta de Fisher				,027	,027
Asociación lineal por lineal	8,195	1	,004		
N de casos válidos	4047				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,71.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Además, el riesgo de recidiva fue significativamente mayor si había IPN, de hasta el 25% vs menos del 2% globalmente para los que no ($p < 0,01$).

Tabla 82 - Infiltración perineural * Recidivas

Recidivas si/no * Infiltración perineural - Tabla cruzada					
			Infiltración perineural		Total
			No	Sí	
Recidivas si/no	No	Recuento	3973 _a	6 _b	3979
		% dentro de Recidivas si/no	99,8%	0,2%	100,0%
		% dentro de Perineural	98,4%	75,0%	98,3%
	Sí	Recuento	66 _a	2 _b	68
		% dentro de Recidivas si/no	97,1%	2,9%	100,0%
		% dentro de Perineural	1,6%	25,0%	1,7%
Total	Recuento		4039	8	4047
	% dentro de Recidivas si/no		99,8%	0,2%	100,0%
	% dentro de Perineural		100,0%	100,0%	100,0%

Cada letra del subíndice denota un subconjunto de Infiltración perineural categorías cuyas proporciones de columna no difieren de forma significativa entre sí en el nivel ,05.

Tabla 83 - Infiltración perineural * Recidivas - Chi-cuadrado

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	<u>Sig. exacta</u> (2 caras)	Sig. exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	26,386 ^a	1	,000		
Corrección de continuidad ^b	14,138	1	,000		
Razón de verosimilitud	7,604	1	,006		
Prueba exacta de Fisher				,007	,007
Asociación lineal por lineal	26,380	1	,000		
N de casos válidos	4047				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,13.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en otros aspectos analizados (sexo, edad al diagnóstico, tiempo de evolución, localización del tumor, frecuencia de diagnóstico sincrónico con otro basocelular o estado de inmunosupresión del paciente). No se recogieron datos al respecto del dolor.

6.4.11. Factores predictores de recidiva

No se encontró asociación con el riesgo de recidiva para el sexo del paciente, fototipo, la edad al diagnóstico, la edad del primer basocelular, el número de

basocelulares previos, el tiempo de evolución de la lesión o su tamaño, la zona corporal o facial, la lateralidad, tener hábitos tóxicos (tabaco y alcohol), el subtipo clínico o histológico superficial frente al resto, la inmunosupresión en general (como veremos para los inmunosuprimidos por trasplante el resultado fue diferente), la historia de daño actínico o quemaduras, el haber tenido una profesión de riesgo, que hubiera recibido radioterapia y el presentarlo sincrónicamente con uno o más basocelulares.

El factor de más peso para predecir una recidiva fue que la lesión fuera incompletamente extirpada (esto sólo fue aplicable a los casos quirúrgicos, claro), siendo el riesgo globalmente del 8,1% (o del 12,7% si sólo contamos los no reintervenidos que se vigilan) frente a un 0,7% en los que se obtuvieron bordes libres ($p < 0,0005$).

Tabla 84 - Riesgo de recidiva * Bordes libres

Bordes libres/resolución * Recidivas - Tabla cruzada					
		Recidivas		Total	
		No	Sí		
Bordes libres/resolución	No	Recuento	192 _a	17 _b	209
		% dentro de Bordes libres/resolución	91,9%	8,1%	100,0%
	Sí	Recuento	3039 _a	22 _b	3061
		% dentro de Bordes libres/resolución	99,3%	0,7%	100,0%
Total	Recuento		3231	39	3270
	% dentro de Bordes libres/resolución		98,8%	1,2%	100,0%

Cada letra del subíndice denota un subconjunto de Recidivas categorías cuyas proporciones de columna no difieren de forma significativa entre sí en el nivel ,05.

Tabla 85 - Riesgo de recidiva * Bordes libres - Chi-cuadrado

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	91,287 ^a	1	,000		
Corrección de continuidad ^b	85,103	1	,000		
Razón de verosimilitud	44,104	1	,000		
Prueba exacta de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	91,259	1	,000		
N de casos válidos	3270				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2,49.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

No hallamos diferencias entre el riesgo de recidiva de los carcinomas basocelulares intervenidos, según el tipo de bordes afectados (fueran laterales, profundos o ambos).

Tabla 86 - Riesgo de recidiva - Bordes afectados en cirugía * Recidiva

Borde Afecto * Recidiva - Tabla cruzada					
			Recidiva		Total
			No	Sí	
Borde afecto	Lateral	Recuento	52 _a	6 _a	58
		% dentro de Recidiva	78,8%	75,0%	78,4%
	Profundo	Recuento	11 _a	2 _a	13
		% dentro de Recidiva	16,7%	25,0%	17,6%
	Ambos	Recuento	3 _a	0 _a	3
		% dentro de Recidiva	4,5%	0,0%	4,1%
Total	Recuento		66	8	74
	% dentro de Recidiva		100,0%	100,0%	100,0%

Cada letra del subíndice denota un subconjunto de Recidiva categorías cuyas proporciones de columna no difieren de forma significativa entre sí en el nivel ,05.

Tabla 87 - Riesgo de recidiva - Bordes afectados en cirugía * Recidiva - Chi-cuadrado

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	,659 ^a	2	,719
Razón de verosimilitud	,953	2	,621
Asociación lineal por lineal	,001	1	,969
N de casos válidos	74		

a. 3 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,32.

Respecto a la intensidad de afectación del borde (focal o extensa), no hemos podido analizar si existe un riesgo de recidiva diferente, ya que en ninguno de los casos que hubo recidiva con bordes inicialmente afectados, se especificó el alcance de dicha afectación en el informe anatomopatológico.

El resultado histológico compatible con uno de los reconocidos subtipos agresivos (micronodular, morfeiforme, infiltrativo o basoescamoso), también se asoció significativamente ($p < 0,01$) a recidivas más frecuentes (3,3% en estos subtipos vs 1,5% en el resto). Si no tenemos en cuenta el tipo “infiltrativo”, que en los informes de anatomía patológica a veces se describe como un patrón de crecimiento más que como un subtipo per se, el riesgo de recidiva es aún mayor, llegando al 8,8% ($p < 0,005$).

Tabla 88 - Riego de recidiva * Subtipo histológico agresivo

Subtipo histológico agresivo * Recidivas - Tabla cruzada					
			Recidivas		Total
			No	Sí	
Subtipo	No	Recuento	2837 _a	42 _b	2879
histológico		% dentro de Subtipo hist. agresivo	98,5%	<u>1,5%</u>	100,0%
agresivo	Sí	Recuento	520 _a	18 _b	538
		% dentro de Subtipo hist. agresivo	96,7%	<u>3,3%</u>	100,0%
Total		Recuento	3357	60	3417
		% dentro de Subtipo hist. agresivo	98,2%	1,8%	100,0%
Cada letra del subíndice denota un subconjunto de Recidivas categorías cuyas proporciones de columna no difieren de forma significativa entre sí en el nivel ,05.					

Tabla 89 - Riego de recidiva * Subtipo histológico agresivo - Chi-cuadrado

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	<u>Sig. asintótica</u> (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	9,355 ^a	1	<u>,002</u>		
Corrección de continuidad ^b	8,293	1	,004		
Razón de verosimilitud	7,804	1	,005		
Prueba exacta de Fisher				,006	,004
Asociación lineal por lineal	9,353	1	,002		
N de casos válidos	3417				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 9,45. b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

También se encontró un riesgo más elevado de recidiva en los casos de infiltración perineural, como ya se ha comentado en el apartado anterior.

Se encontró un mayor riesgo de recidiva ($p < 0,05$) para los CBCs en pacientes trasplantados (un 5,4% para los trasplantados y un 1,6% para los no trasplantados).

Tabla 90 - Riego de recidiva * Trasplantado

Trasplantado * Recidivas si/no - Tabla cruzada					
			Recidivas si/no		Total
			No	Sí	
Trasplantado	No	Recuento	3891 _a	<u>63_b</u>	3954
		% dentro de Trasplantado	98,4%	<u>1,6%</u>	100,0%
	Sí	Recuento	88 _a	<u>5_b</u>	93
		% dentro de Trasplantado	94,6%	<u>5,4%</u>	100,0%
Total		Recuento	3979	68	4047
		% dentro de Trasplantado	98,3%	1,7%	100,0%

Cada letra del subíndice denota un subconjunto de Recidivas si/no categorías cuyas proporciones de columna no difieren de forma significativa entre sí en el nivel ,05.

Tabla 91 - Riego de recidiva * Trasplantados - Chi-cuadrado

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Sig. exacta (2 caras)	Sig. exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	7,871 ^a	1	,005		
Corrección de continuidad ^b	5,748	1	,017		
Razón de verosimilitud	5,071	1	,024		
Prueba exacta de Fisher				,019	,019
Asociación lineal por lineal	7,869	1	,005		
N de casos válidos	4047				
a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,56.					
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2					

Como se vio también en el apartado de tratamientos, resulta significativa ($p < 0,05$) la diferencia en las recidivas entre los diferentes tratamientos disponibles, siendo especialmente frecuentes para la crioterapia, el imiquimod y sobre todo la TFD.

6.5. Incidencia poblacional

Por inferencia (sabiendo el porcentaje de nuestra muestra que fue analizado, y los pacientes y basocelulares que se obtuvieron), podemos calcular que, si se hubiera analizado la muestra completa (no sólo el 41,2% como se hizo), se habrían obtenido 5.273 pacientes con diagnóstico de carcinoma basocelular, contabilizando 9.830 tumores.

Esto nos sirve para calcular la incidencia conociendo la población. Los datos poblacionales de nuestra área de salud se solicitaron al servicio de estadística de la Consellería de Sanitat (aunque los proporciona en última instancia el Institut Valencià d'Estadística, o IVE) y además se publican en las Memorias de Gestión de la Consellería de Sanitat.

Las características de la población cubierta en nuestro departamento sanitario (en términos de distribución de edades, renta y otros), son muy similares a las del resto de departamentos del área metropolitana de Valencia, según los datos proporcionados por el IVE, por lo que es razonable asumir que la distribución es suficientemente homogénea como para que los resultados sean aplicables a toda el área geográfica.

Debe mencionarse la variación notable en la población adscrita a nuestro departamento en el año 2015 como efecto de la redistribución de departamentos sanitarios efectuada por la Consellería de Sanitat a final del año previo, pero al disponer de datos precisos, resulta sencillo de mitigar a la hora de hacer los cálculos.

Tabla 92 - Incidencia poblacional y Variación interanual

<i>Año</i>	<i>Población</i>	<i>CBCs</i>	<i>Estimación</i>	<i>Incidenia CBC/</i>	<i>Variación</i>
		<i>muestra</i>	<i>total pob.</i>	<i>100.000 hab · a</i>	
2010	379.225	551	1338,3	352,9	
2011	380.252	609	1479,2	389	+10,2%
2012	370.540	562	1365,0	368,4	-5,3%
2013	369.462	621	1508,3	408,2	+10,8%
2014	364.299	670	1627,3	446,7	+9,4%
2015	277.533	539	1309,1	471,7	+5,6%
2016	275.924	495	1202,3	435,7	-7,6%
Media	345.319	578	1404,2	410,4	+3,9%

La Incidencia bruta media en el periodo fue de 410,4 CBCs/100.000 hab·a, siendo un 29,5% superior para los hombres (464,1 casos/100.000 hab·a) comparado con las mujeres (358,4 casos/100.000 hab·a).

Llama la atención la variabilidad interanual de la incidencia (especialmente si la disgregamos por sexos), pero la tendencia ascendente es inequívoca al tener datos durante 7 años consecutivos.

Se ha encontrado un incremento en la incidencia entre el inicio y el final del periodo analizado del 23,5%, dando una variación media interanual del 3,9%.

La tendencia alcista en la incidencia es más acusada para las mujeres según sugieren nuestros datos, que muestran un aumento anual del 8,3% para ellas, respecto al aumento anual del 0,9% para los hombres.

Para aumentar la estandarización y comparabilidad de los resultados obtenidos con los estudios previos y en otras áreas geográficas, se introdujo la incidencia específica bruta por edad en las tablas correspondientes, permitiendo calcular la incidencia estandarizada ajustada a la población europea⁷⁶: 257 casos/100.000 hab·a; y ajustada a la población mundial⁷⁷: 196,3 casos/100.000 hab·a.

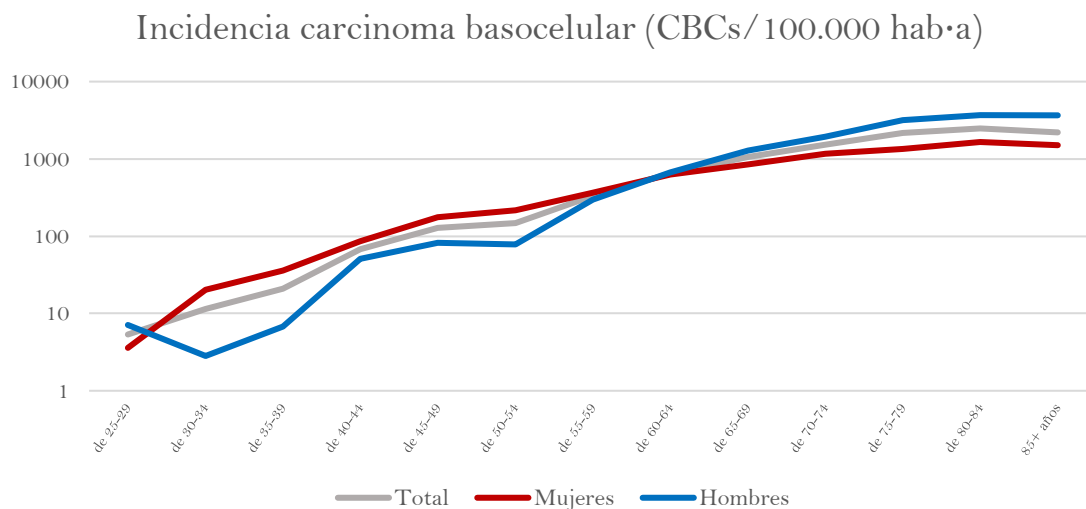
Se presentan en la tabla y gráfico siguientes los datos de incidencia media estimada separados por edad. Como se observa, la incidencia crece progresivamente con la edad (salvo el artefacto estadístico en las partes iniciales de la gráfica con mínima incidencia), tanto conjuntamente como separados por sexos.

Es destacable que el riesgo es superior para las mujeres hasta los 60 años, momento en el que la tendencia se invierte, llegando a ser más el riesgo más del doble para los hombres a partir de los 75 años.

Tabla 93 - Incidencia específica por edades y Población media del Área Sanitaria

<i>Incidencia de carcinoma basocelular</i>				<i>Población media</i>		
<i>(CBCs/100.000 hab·a)</i>				<i>Área Hospital Dr. Peset (Valencia)</i>		
<i>Edad</i>	<i>Total</i>	<i>Mujeres</i>	<i>Hombres</i>	<i>Total</i>	<i>Mujeres</i>	<i>Hombres</i>
de 0-24	0	0	0	85.763	41.704	44.060
de 25-29	5,35	3,59	7,09	19.451	9.657	9.794
de 30-34	11,43	20,3	2,82	24.278	11.965	12.314
de 35-39	20,86	35,92	6,74	29.936	14.491	15.445
de 40-44	68,05	86,26	50,94	29.063	14.079	14.984
de 45-49	127,74	174,82	82,15	27.435	13.496	13.938
de 50-54	146,6	215,2	77,65	25.088	12.576	12.512
de 55-59	332,85	368,32	295,98	21.996	11.210	10.785
de 60-64	646,78	626,1	669,14	18.884	9.809	9.075
de 65-69	1053,69	842,61	1288,42	18.144	9.554	8.591
de 70-74	1534,14	1170,42	1951,43	15.425	8.241	7.183
de 75-79	2150,37	1353,67	3148,01	11.618	6.459	5.158
de 80-84	2477,94	1653,51	3681,45	9.830	5.834	3.996
de 85+	2211,25	1496,41	3662,12	8.411	5.635	2.776

Gráfico 11 - Incidencia CBC por edades y sexos



Estos datos permiten calcular con una precisión razonable, el riesgo vital de tener un carcinoma basocelular, una vez se ajusta al hecho de que cada paciente puede tener más de un tumor, y conocemos todas estas cifras.

El riesgo vital global es del 5,8%, siendo considerablemente mayor para hombres (7%) que para mujeres (5%).

7. Conclusiones y discusión

7.1. Conclusiones

7.1.1. *Epidemiología y características de la muestra*

En primer lugar, nuestros datos han demostrado una incidencia de carcinoma basocelular de 410,4 CBCs/100.000 hab-a (464,1 para los hombres y 358,4 para las mujeres), netamente superior a la recogida en la bibliografía previamente, que como mucho llegaban a los 250 CBCs/100.000 hab-a¹⁰.

Estos cálculos de incidencia nos colocan en una posición intermedia de incidencia, parecida a la de los países del área mediterránea, lejos de los países con riesgo extremo como Australia y los de bajo riesgo como los centroafricanos.

Además, se ha confirmado la tendencia alcista (en torno al 3,9% por año) que se viene sugiriendo en los últimos tiempos^{11, 12}, siendo superior igualmente en mujeres, si bien en nuestros datos esta diferencia es más acusada que en la mayoría de los reportes previos.

Hemos podido calcular también el riesgo vital de padecer un carcinoma basocelular, siendo globalmente del 5,8% (7% para hombres y 5% para mujeres). Nuestros datos están en el rango de lo reportado para áreas geográficas con incidencias similares^{1, 78}. Este cálculo de riesgo vital es, en el momento de la publicación de la tesis (y del artículo científico asociado a ella), el primero basado en población española.

En nuestra muestra existe una mayor presencia de mujeres. Estos datos coinciden prácticamente a la perfección con las diferencias de sexo recogidas en el registro poblacional, donde en nuestra área hay globalmente un 3,3% más de población

femenina⁷⁹. Sin embargo, ya que los pacientes pueden tener más de un carcinoma basocelular y la distribución de edades no es la misma, condiciona una incidencia diferente entre sexos como se ha visto.

El fototipo predominante es el II, como se sugiere para nuestro entorno geográfico en algunos estudios⁸⁰, aunque en dicho estudio el III estaba más cercano en frecuencia que el I (que era poco frecuente). No se encontraron casos en fototipos V y VI, primero por ser poco prevalentes en nuestro medio, y segundo porque en estos fototipos son extremadamente infrecuentes los carcinomas basocelulares⁸¹.

Puesto que no se dispone de grupo control comparable, no se puede establecer directamente si existe una sobrerrepresentación de los distintos fototipos en nuestros casos recogidos, aunque la diferencia entre el citado estudio y nuestros datos puede sugerirlo.

Al respecto de la multiplicidad de tumores en el mismo paciente (ya sea de forma sincrónica o metacrónica), en nuestra muestra se encontraron más CBCs por persona en hombres, lo cual está ampliamente descrito en la literatura y se analizará en detalle más adelante^{6, 38, 82, 83}.

Las edades al diagnóstico (tanto de las lesiones individualmente, como de la primera en la historia del paciente), fueron más precoces en las mujeres, concordando con el corpus de conocimiento actual, y se atribuye a un uso más precoz e intenso del bronceado con fines estéticos (especialmente en cabinas de rayos UVA), y siendo similares en valores absolutos a los países de nuestro entorno^{84, 85, 86, 87, 88}.

Igualmente, los tamaños de los tumores encontrados están en línea con lo reportado en series de casos y estudios previos^{89, 90}.

No se encontraron casos con extensión ganglionar ni metástasis a distancia, constatando lo excepcional de esta ocurrencia para el basocelular.

El tiempo de evolución hasta el diagnóstico quedó cerca de 20 meses, que es similar a otras series^{91, 92}.

El seguimiento medio de nuestros casos fue suficiente para dar validez a los datos de metacronicidad y recidivas, al estar por encima de 5 años y medio de media, siendo algo superior en hombres (cerca de 70 meses). Probablemente esto se deba a la mayor incidencia de múltiples tumores en hombres, que condiciona un seguimiento más prolongado. No hubo ningún exitus directamente atribuible a CBC.

Con pequeñas variaciones entre los abundantes estudios en la literatura, las localizaciones anatómicas de los CBCs encontrados son similares a las publicadas ^{93, 94, 95, 96}, si bien en algunas revisiones previas se apunta que hasta un 70% de los tumores aparecen en la cabeza (en nuestro caso es apenas un 60%) y un 15% en tronco (en nuestra muestra son cerca del 25%). Sin ser grandes desviaciones, es posible que haya alguna causa detrás de ellas, puede que en relación con la mayor fotoexposición troncal por nuestro clima cálido, aunque es difícil de demostrar.

Es destacable la mayor afectación del área periauricular en varones. Esto se justifica, al menos en parte, por el hecho que las mujeres lleven el pelo más frecuentemente cubriendo las orejas, lo que condiciona un daño actínico diferencial que como veremos posteriormente es uno de los factores de riesgo con más peso.

Además, encontramos una sutil predominancia de tumores en el lado izquierdo (especialmente en hombres). En algunos estudios previos, no se detectaron diferencias significativas entre lados ^{97, 98}, si bien el tamaño muestral de la mayoría no permite detectar pequeñas diferencias como las observadas en nuestro estudio. Otros estudios con mayores muestras, sí llegaron a conclusiones similares a las nuestras⁹⁹. Se especula si estas diferencias están relacionadas con la exposición solar diferencial al conducir (pues el lado izquierdo está más expuesto).

Respecto a los subtipos clínicos, no hay una uniformidad franca en la manera de describirlos, por lo que resulta complicado homogeneizar nomenclatura, si bien la distribución de subtipos es similar a la previamente descrita ^{84, 93, 94, 100}. Predominan las formas nodulares, seguidas de las superficiales. Además, hay frecuentemente formas compuestas.

Como se ha expuesto en el diseño del estudio, se decidió aceptar aquellos casos con único diagnóstico propuesto de carcinoma basocelular y en los que no constaran dudas al respecto según la historia clínica, en base a los estudios que avalan nuestra precisión diagnóstica^{41, 101}. Quedaron sin confirmación histológica un 15,5% de tumores considerados de bajo riesgo o donde se optó por un tratamiento destructivo o conservador por las características del paciente y la lesión.

Respecto al análisis histológico de los CBCs, la “simplificación” del resultado por parte de los patólogos, sin clasificaciones ni subtipados adicionales, es una situación frecuente y reportada en la literatura, no sólo en nuestro caso particular¹⁰².

De los que sí se describía el subtipo histológico, la distribución es similar a la reflejada en otros estudios previos^{100, 103, 104, 105}, predominando el tipo nodular, seguido del superficial, si bien en nuestra serie el subtipo morfeiforme está claramente infrarrepresentado respecto a series previas que sugerían frecuencias entre el 5 y el 10% del total.

Diversas publicaciones han sugerido que las formas superficiales son más frecuentes en tronco y en mujeres^{106, 107}, y nuestra serie corrobora estos datos.

Al respecto de la afectación perineural, nuestra muestra (0,2%) se encuentra en el límite inferior de la reportada en la literatura de entre el 0,18% y el 10%^{108, 109, 110, 111}.

Mediante regresión estadística, se ha confeccionado una ecuación para predecir el riesgo de presentar al menos x basocelulares en aquellos pacientes que ya han tenido un basocelular, con una buena precisión hasta 20 tumores:

$$y=1,5097x^{-1,691}$$

Se han calculado además, ecuaciones de precisión incrementada según en el sexo del paciente:

$$\text{Hombres: } y=2,0829x^{-1,668}$$

$$\text{Mujeres: } y=1,5073x^{-1,982}$$

Se pueden diagnosticar carcinomas basocelulares sincrónicos (más de un tumor en la misma visita o los 6 meses posteriores) hasta en el 23% de los pacientes de manera global, o hasta en el 15% de aquellos que presenten su primer basocelular. Nuestros números son idénticos a los de otros estudios^{82, 112}. Esta circunstancia es más frecuente en varones y a mayor edad.

Respecto a los tumores metacrónicos, nuestro estudio encontró un riesgo a 5 años del 24,7% de presentar un segundo basocelular, menor que en revisiones algo más antiguas que obtuvieron un 36%^{30, 82, 113}. Este riesgo fue mayor cuando hubo más de un CBC sincrónico. Se observa un pico de incidencia hacia el segundo año tras el primer diagnóstico, que disminuye gradualmente con los años (se encuentran casos metacrónicos cada vez menos frecuentes durante los 7 años del estudio).

7.1.2. Factores de riesgo

Gran parte de la bibliografía coincide en que el mayor factor de riesgo para desarrollar un basocelular, es haber padecido un CBC previamente. Nuestros hallazgos también lo sugieren: hasta el 42% de riesgo, 7 veces más que el riesgo vital de la población general, sin grandes diferencias entre sexos^{29, 114}. Este incremento entra dentro del rango descrito en la literatura, donde se reportan incidencias de hasta 17 veces la de la población general^{115, 116}.

Estudios previos²⁸ sugieren un exceso de riesgo de hasta el 50% para los hombres. En nuestra muestra, esta diferencia no es tan acusada, y se queda en el 30%, más cercana a lo reportado en estudios españoles⁹ (que la cuantificaban en un 26% de exceso de riesgo). Estas diferencias se hacen progresivamente más evidentes a partir de los 60 años.

Asimismo, se recoge habitualmente el fototipo bajo como factor independiente de riesgo para el desarrollo de carcinomas basocelulares⁸¹, y nuestro estudio apoya estas conclusiones. Aún sin grupo de control, resulta relevante la diferencia en la distribución de los fototipos entre nuestro estudio (con una media cercana a 2) y la media calculada en la población española, que según la literatura se sitúa en torno al 2,5⁸⁰.

Curiosamente, encontramos que la edad del primer diagnóstico es inferior en los pacientes del fototipo III sobre los del fototipo II, lo que podría justificarse, al menos en parte, por una sobreestimación del fototipo en pacientes con más exposición solar, junto a una infraestimación en aquellos que se exponen menos.

Al igual que en los meta-análisis más recientes y exhaustivos, no se ha encontrado asociación significativa entre tabaco e incidencia de carcinomas basocelulares³⁷. En otros estudios se ha sugerido que había una relación entre hábitos tóxicos (tabaco, alcohol) con una mayor incidencia de carcinoma basocelular^{39, 40, 117, 118}, si bien los datos son conflictivos al respecto. Nuestros datos no demuestran una relación con estos factores de forma aislada ni combinada.

El daño actínico es uno de los principales factores de riesgo recogidos en la literatura^{13, 14, 15, 17, 22, 88, 119}, especialmente cuando es en forma de quemaduras solares (más que como daño crónico), y así lo sugiere nuestra muestra.

También, la exposición laboral de riesgo (ya sea solar o a radiaciones UV de

otro origen) se ha reconocido como un frecuente factor de riesgo en múltiples estudios^{120, 121, 122, 123, 124}, y nuestros datos apoyan la importancia de la misma.

El efecto de la radioterapia está extraordinariamente representado en la bibliografía, posiblemente por la intensidad y frecuencia de la asociación (y no sólo con el carcinoma basocelular)^{13, 25, 26, 27, 125, 126}. En nuestro estudio también queda reconocido como uno de los factores de riesgo con más peso específico.

En la edad media del primer CBC presentado durante el periodo del estudio no hay diferencias entre los que recibieron radioterapia y los que no, pero esto es un artefacto secundario al diseño del estudio y el análisis utilizado, y se justifica fácilmente teniendo en cuenta que muchos recibieron radioterapia hace décadas (cuando su uso para el tratamiento de enfermedades inflamatorias era aún frecuente, los esquemas de dosificación eran más agresivos y había menos alternativas terapéuticas para el tratamiento de sus otros tumores en general), e igualmente hace tiempo que tuvieron sus primeros tumores, como refleja la menor edad de presentación del primer basocelular absoluto, previo al seguimiento.

La bibliografía es también clara con el efecto de la inmunosupresión. Si bien el incremento de riesgo no es tan extremo como para otros tumores, el basocelular también se hace más frecuente en aquellos pacientes que tienen algún criterio de inmunosupresión^{127, 128, 129, 130, 131, 132}.

En nuestro estudio se detectaron más tumores y más precoces en los pacientes con este factor de riesgo (especialmente en los inmunosuprimidos farmacológicamente). También se encontró que estos basocelulares estaban más heterogéneamente distribuidos por las diversas áreas del cuerpo.

Además, en los trasplantados se detectaron CBCs más precoces y curiosamente de menor tamaño que en el resto. También parece que son más frecuentes y se diagnostican con un menor tiempo de evolución en estos pacientes, pero el tamaño del grupo del subanálisis no permitió significación estadística para estos dos últimos datos. El menor tamaño y tiempo de evolución se justifican con facilidad, ya que existen protocolos específicos de seguimiento estrecho para estos pacientes, ante el riesgo incrementado ya conocido. Aunque el trasplante más frecuentemente registrado fue el de riñón, existen indicios (sin significación estadística completa) de que el riesgo de desarrollar basocelulares es mayor para los trasplantes de hígado y corazón.

7.1.3. *Tratamientos y resultados*

Para el abordaje inicial de los carcinomas basocelulares, el tratamiento más frecuentemente empleado fue la cirugía tradicional (80%), seguido de la crioterapia (12%). Esta proporción de abordajes concuerda con las últimas guías europeas⁴¹.

La cirugía convencional tuvo una tasa de éxito (bordes libres) muy alta, superior al 94%, con una tasa de recidivas ínfima (menor al 1%), en el rango bajo de las reportadas^{45, 62, 85, 89}. Además, en los casos con bordes afectos de bajo riesgo y sin restos tumorales macroscópicos, el abordaje conservador con seguimiento estrecho certificó más de un 85% de casos sin recidiva, igualmente en el rango bajo de lo reportado previamente^{133, 134}.

La exéresis tangencial más electrocoagulación del lecho, es una técnica quirúrgica de demostrada eficacia en la literatura^{49, 50, 51, 52}, pero sin embargo cuenta con muchos detractores que (no sin razón) argumentan que no permite un adecuado control de los bordes quirúrgicos, es muy dependiente de la competencia con dicha técnica del cirujano, produce un incremento en el tiempo de cicatrización, y estéticamente puede ser inferior en ciertas localizaciones. Nuestros resultados fueron muy buenos, marginalmente inferiores a la cirugía convencional, si bien los bordes quedaron más frecuentemente afectos (algo más del 25%), las recidivas, en porcentaje similar a la cirugía convencional, fueron infrecuentes (un 15% en este grupo con bordes afectos).

La cirugía de Mohs es, sin duda alguna y como se ha demostrado repetidamente en la literatura^{45, 46, 47, 48}, el tratamiento más eficaz para el carcinoma basocelular. Sin embargo, la limitación logística y económica, así como la complejidad del procedimiento, hace que muchos dermatólogos (y sus pacientes) la rechacen como abordaje inicial estándar. En cualquier caso, las guías publicadas por las diversas sociedades científicas ofrecen un marco en el que recomendar este formato quirúrgico con solidez. En nuestra limitada experiencia recogida (apenas 24 intervenciones), la eficacia de esta técnica ha sido del 100%, tanto en primera como en segunda línea, sin ninguna recidiva.

Evidentemente, nuestra muestra es pequeña, por lo que los datos no son realmente representativos de la supremacía de esta técnica. En parte se debe a que en nuestro centro no se empezó a realizar de forma reglada hasta casi el final del periodo de estudio, por lo que casi toda nuestra casuística es de los pacientes que se

remitieron tras el diagnóstico a un centro externo para intervenir (y por las limitaciones logísticas, fueron pacientes muy seleccionados), aunque el seguimiento posterior se hiciera en nuestro hospital.

La crioterapia demostró ser un tratamiento conservador, sencillo y eficaz en más del 85% de los pacientes, con escasas recidivas (menos del 4%). Nuestros resultados están en línea con lo descrito en la literatura^{54, 135, 136, 137, 138}.

Se utilizó preferentemente en variantes superficiales, en el tronco, en aquellos CBCs y pacientes que se catalogaron de bajo riesgo o no se planteaba inicialmente una cirugía.

Otra modalidad de tratamiento conservador, el imiquimod tópico tuvo una tasa de éxito similar a la de la crioterapia, con un poco más de frecuencia de recidivas, tal cual se reporta en otros estudios^{139, 140, 141, 142} y se eligió similarmente en pacientes no candidatos a cirugía y especialmente para lesiones sencillas.

La terapia fotodinámica se eligió menos frecuentemente para tratar CBCs. En nuestra serie, tuvo una eficacia marginalmente inferior a otros métodos conservadores, pero significativamente más recidivas, como ya es conocido^{41, 143}.

La radioterapia se usó habitualmente como coadyuvante en tumores más avanzados o de difícil abordaje quirúrgico, así como para el tratamiento de las recidivas y adyuvante para los casos con infiltración perineural, como sugieren las guías europeas⁴¹. Al depender de un servicio externo a nuestro hospital para este tratamiento, se eligió menos frecuentemente esta opción terapéutica, por lo que podría parecer infrautilizada respecto a otros estudios.

Como se esperaba⁴⁹, la eficacia de todos los tratamientos usados como segunda línea fue menor que en su abordaje primario.

Puesto que el tratamiento inicial más frecuentemente usado es la cirugía, se intentaron evaluar factores conocidos^{144, 145} que pudieran incrementar el riesgo de una escisión incompleta, con bordes afectos.

Uno de los más reconocidos, como se ha comentado previamente, y así lo indica también nuestro análisis, son los intentos de tratamiento previo, ya que las intervenciones secundarias conllevan una invasión de bordes más frecuente (10% vs 6% en las primarias).

En nuestros datos, el tamaño no fue un factor predisponente, pero sí lo fueron el tiempo de evolución, las localizaciones faciales (sobre todo perinasal y periauricular, no periocular como sugería algún estudio previo). Las localizaciones troncales fueron de especial bajo riesgo para tener bordes afectos.

Los subtipos histológicos agresivos también dieron más frecuencia de márgenes afectos, al contrario que los subtipos superficiales, cuyo riesgo fue significativamente menor.

El factor que más predijo el riesgo de recidiva, al igual que en estudios previos^{133, 134}, fue la exéresis incompleta de la lesión, donde las recidivas superan el 8% de los casos globalmente, y hasta el 12,7% de los que se vigilan en vez de reintervenirse.

Algunos estudios previos^{146, 147, 148}, buscaron asociación entre el tipo y la intensidad de los bordes afectos, con el riesgo de recidiva. En nuestra serie no se ha encontrado asociación, si bien los grupos son pequeños al no ofrecer el laboratorio en muchas ocasiones el tipo o la extensión del borde afecto.

Los subtipos histológicos de alto riesgo sugeridos en guías y documentos de consenso⁴¹, también se asociaron en nuestra serie a un riesgo de recidiva incrementado (entre el 3 y el 8% según lo estrictamente que apliquemos las descripciones histológicas).

Se analizaron también los casos con infiltración perineural. Resultaron ser sólo el 0,2%, en el límite inferior de lo reportado previamente. En algunos estudios, se ha sugerido que los basocelulares con IPN son más grandes, profundos, sintomáticamente dolorosos, con mayor riesgo de recidiva^{108, 109, 110, 111}. También se ha sugerido que son más frecuentes en varones, en cuero cabelludo, mejilla y mentón, así como en pacientes con al menos 2 tumores sincrónicos.

Para nuestros casos con infiltración perineural, sí encontramos significación para un mayor tamaño, el riesgo de recidiva (de hasta el 25%) y la frecuencia de bordes libres en cirugía (que fue menor, claro). Para el resto de las diferencias sugeridas, no encontramos significación estadística en nuestra muestra.

Por otra parte, en los pacientes trasplantados también se detectó un mayor riesgo de recidiva global, pero no así en los inmunosuprimidos por otras causas. En este aspecto nuestros resultados difieren parcialmente de lo reportado^{49, 132}.

Para finalizar, el riesgo de recidiva, como se ha comentado, tiene mucho que ver con la modalidad de tratamiento elegida, siendo la TFD la de mayor riesgo y la cirugía de Mohs la de menor.

7.2. Limitaciones del estudio

Pese a la extensión del estudio, el diseño del mismo y las circunstancias de nuestro entorno clínico y social, lo lastran en ciertos aspectos (si bien ligeramente) e inducen algunos sesgos y limitaciones.

Para empezar, el periodo de estudio (2010-2016), parece quedar ya lejos del presente, pero sí que resulta actual en comparación con otros estudios españoles, y es el primero a nuestro conocimiento que se centra en Valencia y su área metropolitana.

Aunque sin duda sería óptimo disponer de datos más actualizados, la ya mencionada carencia de registros específicos obliga a la revisión exhaustiva de historias clínicas, un proceso que consume una gran cantidad de tiempo y retrasa la obtención de resultados. Resultaría de gran interés epidemiológico obtener datos sucesivos de nuestra área en años posteriores y la variación durante y después de la pandemia de la COVID-19 de los mismos.

El hecho de ser un estudio retrospectivo, cuyos datos se basan en historias clínicas, condiciona que algunos datos no estén recogidos, al no ser siempre las historias completamente exhaustivas en los parámetros analizados.

Además, el presente estudio carece de grupo de controles, por lo que no se pueden determinar riesgos relativos respecto a los casos. Esto ha sido parcialmente mitigado gracias a poder estimar el peso de un factor de riesgo con otros parámetros como la edad de presentación o el número de tumores padecidos por persona.

También, como crítica, se podría decir que en el presente estudio se recogen tumores sin confirmación histológica, pero como se ha demostrado en la bibliografía¹⁰¹, la precisión diagnóstica de los dermatólogos, asistidos por dermatoscopia es muy alta, por lo que, aunque se pierda comparabilidad con los estudios previos, probablemente se gane en veracidad a la realidad.

Por otra parte, tampoco quedan recogidos (al no constar en nuestro sistema informático hospitalario y no poder explotar sus datos), los pacientes de nuestro departamento que han sido atendidos y tratados en otros centros de la red pública. Sin

embargo, se puede argumentar que quedan compensados (discutible si de manera equilibrada), por los pacientes de otros departamentos que se atienden y tratan en nuestro centro.

Igualmente, no es posible cuantificar cuántos pacientes de nuestra área se diagnostican y tratan en la medicina privada, ya que no hay registros al respecto. Algunos estudios¹⁴⁹ apuntan que hasta el 18,5% de las neoplasias queratinocíticas malignas (sin desglosar entre CBC, carcinoma epidermoide y otros), reciben atención fuera del sistema público, por lo que podríamos estar incurriendo en una infraestimación no despreciable.

Por último, y como demuestran los datos ya mencionados, nuestro departamento sanitario es razonablemente similar en múltiples características relevantes al resto de departamentos del área metropolitana de Valencia. Sin embargo, el alcance de la comparabilidad con el resto del país es limitado. Incluso si la población española puede parecer bastante homogénea en sus características, no hay datos comparativos con otras regiones (en términos de fototipos, exposición solar, etnicidad y otros factores de riesgo), por lo que nuestras conclusiones podrían no ser aplicables a todo el territorio nacional.

7.3. Conclusiones finales sobre los objetivos de la Tesis

Objetivo principal

- Se ha descrito la epidemiología del carcinoma basocelular en nuestro medio: La incidencia bruta encontrada fue de 410,4 CBCs/100.000 hab·a (464,1 para los hombres y 358,4 para las mujeres).

Objetivos secundarios

1. Se ha encontrado una tendencia temporal al aumento de incidencia y se ha cuantificado y analizado por grupos: El incremento medio anual de incidencia es del 3,9%, siendo del 8,3% para las mujeres y del 0,9% para los hombres.
2. Se han identificado factores de riesgo y se ha cuantificado de manera indirecta la intensidad de su efecto: los mayores factores de riesgo son, aproximadamente en orden de relevancia, el antecedente previo de carcinoma basocelular, haber recibido radioterapia, la exposición solar (especialmente las

quemaduras), la inmunosupresión (especialmente por trasplante), el sexo masculino y el fototipo bajo.

3. Se ha determinado la efectividad inicial de los diversos tratamientos disponibles: Cirugía de Mohs (100%), cirugía convencional (97,5%), exéresis tangencial (93,5%), crioterapia (90,8%), imiquimod (92%) y terapia fotodinámica (85,9%).
4. Se ha medido la frecuencia de recidivas y se han buscado factores de riesgo para las mismas: Cirugía de Mohs (0%), cirugía convencional (0,7% si los bordes estaban libres y hasta el 15% si estaban afectados), exéresis tangencial (6,5% de forma global), crioterapia (3,9% tras demostrarse curación clínica), imiquimod (4,4% tras conseguir curación) y terapia fotodinámica (10,9% tras quedar curado). Como factores de riesgo de recidiva, destacan: los bordes afectados para lesiones intervenidas, los intentos de tratamiento previos, los subtipos histológicos de alto riesgo (micronodular, morfeiforme, infiltrativo o basoescamoso), la infiltración perineural y ser un paciente trasplantado.
5. Se ha medido la frecuencia de tumores sincrónicos y metacrónicos, y se han buscado factores de riesgo para los mismos: Los tumores sincrónicos se presentan hasta en el 23% de los pacientes (un 15% de los que presentan su primer CBC), siendo más frecuente con la edad y en los varones. Tumores metacrónicos en los 5 años posteriores se presentaron en un 25% de los casos, con el pico en el segundo año de seguimiento, y siendo más frecuentes en pacientes con tumores sincrónicos previos.
6. Se ha obtenido una fórmula para determinar el riesgo de desarrollar otros carcinomas basocelulares y se ha validado con los pacientes incluidos en esta serie: Se han obtenido las siguientes fórmulas para el cálculo del riesgo de padecer al menos x basocelulares: Global: $y=1,5097x^{-1,691}$; Hombres: $y=2,0829x^{-1,668}$; Mujeres: $y=1,5073x^{-1,982}$.

8. Anexo 1 – Información del estudio para pacientes



Información del Estudio

Título: “Epidemiología del Carcinoma Basocelular en nuestro medio”

Investigador Principal: Ramón García Ruiz

Del Servicio de: Dermatología del Hospital Universitario Dr. Peset

Se pone a disposición de pacientes y profesionales la siguiente información:

Se está realizando en el citado servicio, un trabajo de investigación consistente en la revisión de todas las historias clínicas de pacientes que hayan padecido un Carcinoma Basocelular entre los años 2010 y 2016.

El Carcinoma Basocelular es el tumor maligno más frecuente en el ser humano. De hecho, es tan tremendamente frecuente, que no existen bases de datos ni sistemas de recogida de casos específicos y centralizados, por lo que los datos sobre su incidencia y características son incompletos.

Se pretenden recabar datos al respecto de la incidencia y las características en nuestro medio de dicha patología neoplásica, que nos permitan tanto describirla con precisión, como optimizar el tratamiento y el seguimiento de nuestros pacientes, identificando factores de mejor o peor pronóstico.

El diseño del estudio, la recogida y el manejo de datos, se realiza conforme a lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre (Ley Orgánica de Protección de Datos), y de acuerdo con las Guías de Buenas Prácticas Clínicas y del Comité Ético de Investigación Clínica.

En Valencia a 14 de Junio de 2017

Ramón García Ruiz

Hospital Universitario Dr. Peset

9. Anexo 2 – Aprobación CEIC

 **GENERALITAT VALENCIANA**
CONSELLERIA DE SANITAT UNIVERSAL
I SALUT PÚBLICA

 **DEPARTAMENT DE SALUT DE VALÈNCIA**
DOCTOR PESET

Proyecto de Investigación. Tesis doctoral: EPI-BCC
Código Cels: 76/17

A/A.: **Ramón García Ruiz**
Servicio de Dermatología

Valencia 28 de Junio de 2017

Dña. Pilar Codoñer Franch, Presidenta del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Dr. Peset.

CERTIFICA:

Que este comité en su reunión celebrada el día 28 de Junio de 2017 ha evaluado y ha aprobado el estudio titulado: "Epidemiología del Carcinoma Basocelular en nuestro medio"

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.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados la Hoja de información al paciente, el procedimiento para obtener el consentimiento informado, y el modo de reclutamiento previsto.

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 aplicable en función de las características del estudio

Avda. Gaspar Aguilar, n. 90 - 46017 Valencia - Tel. (+34) 961 622 300 - Fax (+34) 961 622 501



Proyecto de investigación. Tesis doctoral EPI-BCC

Código Ceic: 76/17



Valencia 30 de Junio de 2017

A/A: Ramón García Ruiz
Servicio de Dermatología



Fdo.: Dra. Pilar Codoñer Franch

CERTIFICA:

Que este comité en su reunión celebrada el día 28 de junio de 2017 ha evaluado y ha aprobado el estudio titulado: "Epidemiología del Carcinoma Basocelular en nuestro medio"

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificadas los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Se han adecuados la Hoja de Información al paciente, el procedimiento para obtener el consentimiento informado, y el modo de voluntariedad previsto.

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 aplicable en función de las características del estudio.

10. Bibliografía

- 1 J.A.C. Verkouteren et al., «Epidemiology of Basal Cell Carcinoma: Scholarly Review», *British Journal of Dermatology* 177, n.o 2 (agosto de 2017): 359-72, <https://doi.org/10.1111/bjd.15321>.
- 2 Ann-Sofie Holm, Christoffer V. Nissen, y Hans Christian Wulf, «Basal Cell Carcinoma Is as Common as the Sum of All Other Cancers: Implications for Treatment Capacity», *Acta Dermato-Venereologica* 96, n.o 4 (mayo de 2016): 505-9, <https://doi.org/10.2340/00015555-2282>.
- 3 Shelby C. Peterson et al., «Basal Cell Carcinoma Preferentially Arises from Stem Cells within Hair Follicle and Mechanosensory Niches», *Cell Stem Cell* 16, n.o 4 (2 de abril de 2015): 400-412, <https://doi.org/10.1016/j.stem.2015.02.006>.
- 4 Khalil Kass Youssef et al., «Identification of the Cell Lineage at the Origin of Basal Cell Carcinoma», *Nature Cell Biology* 12, n.o 3 (marzo de 2010): 299-305, <https://doi.org/10.1038/ncb2031>.
- 5 T. M. Munyao y N. A. Othieno-Abinya, «Cutaneous Basal Cell Carcinoma in Kenya», *East African Medical Journal* 76, n.o 2 (febrero de 1999): 97-100.
- 6 Naomi M. Richmond-Sinclair et al., «Incidence of Basal Cell Carcinoma Multiplicity and Detailed Anatomic Distribution: Longitudinal Study of an Australian Population», *The Journal of Investigative Dermatology* 129, n.o 2 (febrero de 2009): 323-28, <https://doi.org/10.1038/jid.2008.234>.
- 7 J. Rubió-Casadevall et al., «Trends in Incidence and Survival Analysis in Non-Melanoma Skin Cancer from 1994 to 2012 in Girona, Spain: A Population-Based Study», *Cancer Epidemiology* 45 (diciembre de 2016): 6-10, <https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.09.001>.
- 8 F Revenga Arranz et al., «Descriptive Epidemiology of Basal Cell Carcinoma and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Soria (North-Eastern Spain) 1998-2000: A Hospital-Based Survey», *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 18, n.o 2 (marzo de 2004): 137-41, <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2004.00829.x>.

- 9 Neus Vilar-Coromina et al., «[Non-melanoma skin cancer: incidence time trends analysis in Girona, Spain, 1994-2007]», *Medicina Clinica* 137, n.o 4 (9 de julio de 2011): 145-51, <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2011.03.023>.
- 10 I. Bielsa et al., «Population-Based Incidence of Basal Cell Carcinoma in a Spanish Mediterranean Area», *The British Journal of Dermatology* 161, n.o 6 (diciembre de 2009): 1341-46, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09468.x>.
- 11 A. Lomas, J. Leonardi-Bee, y F. Bath-Hextall, «A Systematic Review of Worldwide Incidence of Nonmelanoma Skin Cancer», *The British Journal of Dermatology* 166, n.o 5 (mayo de 2012): 1069-80, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10830.x>.
- 12 Margaret R. Karagas et al., «Early-Onset Basal Cell Carcinoma and Indoor Tanning: A Population-Based Study», *Pediatrics* 134, n.o 1 (julio de 2014): e4-12, <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3559>.
- 13 Catherine M. Olsen et al., «Cancers in Australia Attributable to Exposure to Solar Ultraviolet Radiation and Prevented by Regular Sunscreen Use», *Australian and New Zealand Journal of Public Health* 39, n.o 5 (octubre de 2015): 471-76, <https://doi.org/10.1111/1753-6405.12470>.
- 14 A. Krickler et al., «A Dose-Response Curve for Sun Exposure and Basal Cell Carcinoma», *International Journal of Cancer* 60, n.o 4 (8 de febrero de 1995): 482-88, <https://doi.org/10.1002/ijc.2910600410>.
- 15 S. Rosso et al., «The Multicentre South European Study "Helios". II: Different Sun Exposure Patterns in the Aetiology of Basal Cell and Squamous Cell Carcinomas of the Skin», *British Journal of Cancer* 73, n.o 11 (junio de 1996): 1447-54, <https://doi.org/10.1038/bjc.1996.275>.
- 16 B. C. Vitasa et al., «Association of Nonmelanoma Skin Cancer and Actinic Keratosis with Cumulative Solar Ultraviolet Exposure in Maryland Watermen», *Cancer* 65, n.o 12 (15 de junio de 1990): 2811-17, [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19900615\)65:12<2811::aid-cncr2820651234>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19900615)65:12<2811::aid-cncr2820651234>3.0.co;2-u).

- 17 R. P. Gallagher et al., «Sunlight Exposure, Pigmentary Factors, and Risk of Non-melanocytic Skin Cancer. I. Basal Cell Carcinoma», *Archives of Dermatology* 131, n.o 2 (febrero de 1995): 157-63.
- 18 S. Gandini et al., «Epidemiological Evidence of Carcinogenicity of Sunbed Use and of Efficacy of Preventive Measures», *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* 33 Suppl 2 (marzo de 2019): 57-62, <https://doi.org/10.1111/jdv.15320>.
- 19 Leah M. Ferrucci et al., «Indoor Tanning and Risk of Early-Onset Basal Cell Carcinoma», *Journal of the American Academy of Dermatology* 67, n.o 4 (octubre de 2012): 552-62, <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.11.940>.
- 20 R. S. Stern, E. J. Lieberman, y L. Väkevä, «Oral Psoralen and Ultraviolet-A Light (PUVA) Treatment of Psoriasis and Persistent Risk of Nonmelanoma Skin Cancer. PUVA Follow-up Study», *Journal of the National Cancer Institute* 90, n.o 17 (2 de septiembre de 1998): 1278-84, <https://doi.org/10.1093/jnci/90.17.1278>.
- 21 Robert S. Stern y PUVA Follow-Up Study, «The Risk of Squamous Cell and Basal Cell Cancer Associated with Psoralen and Ultraviolet A Therapy: A 30-Year Prospective Study», *Journal of the American Academy of Dermatology* 66, n.o 4 (abril de 2012): 553-62, <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.04.004>.
- 22 A. Krickler et al., «Does Intermittent Sun Exposure Cause Basal Cell Carcinoma? A Case-Control Study in Western Australia», *International Journal of Cancer* 60, n.o 4 (8 de febrero de 1995): 489-94, <https://doi.org/10.1002/ijc.2910600411>.
- 23 R. M. van Dam et al., «Risk Factors for Basal Cell Carcinoma of the Skin in Men: Results from the Health Professionals Follow-up Study», *American Journal of Epidemiology* 150, n.o 5 (1 de septiembre de 1999): 459-68, <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010034>.
- 24 L. Naldi et al., «Host-Related and Environmental Risk Factors for Cutaneous Basal Cell Carcinoma: Evidence from an Italian Case-Control Study», *Journal of the American Academy of Dermatology* 42, n.o 3 (marzo de 2000): 446-52, [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(00\)90217-2](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(00)90217-2).

- 25 M. R. Karagas et al., «Risk of Basal Cell and Squamous Cell Skin Cancers after Ionizing Radiation Therapy. For The Skin Cancer Prevention Study Group», *Journal of the National Cancer Institute* 88, n.o 24 (18 de diciembre de 1996): 1848-53, <https://doi.org/10.1093/jnci/88.24.1848>.
- 26 Cécile M. Ronckers et al., «Late Health Effects of Childhood Nasopharyngeal Radium Irradiation: Nonmelanoma Skin Cancers, Benign Tumors, and Hormonal Disorders», *Pediatric Research* 52, n.o 6 (diciembre de 2002): 850-58, <https://doi.org/10.1203/00006450-200212000-00007>.
- 27 Tanya C. Watt et al., «Radiation-Related Risk of Basal Cell Carcinoma: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study», *Journal of the National Cancer Institute* 104, n.o 16 (22 de agosto de 2012): 1240-50, <https://doi.org/10.1093/jnci/djs298>.
- 28 Mohammad Khalesi et al., «A Meta-Analysis of Pigmentary Characteristics, Sun Sensitivity, Freckling and Melanocytic Nevi and Risk of Basal Cell Carcinoma of the Skin», *Cancer Epidemiology* 37, n.o 5 (octubre de 2013): 534-43, <https://doi.org/10.1016/j.canep.2013.05.008>.
- 29 M. R. Karagas et al., «Risk of Subsequent Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Skin among Patients with Prior Skin Cancer. Skin Cancer Prevention Study Group», *JAMA* 267, n.o 24 (24 de junio de 1992): 3305-10.
- 30 J. K. Robinson, «Risk of Developing Another Basal Cell Carcinoma. A 5-Year Prospective Study», *Cancer* 60, n.o 1 (1 de julio de 1987): 118-20, [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19870701\)60:1<118::aid-cnrcr2820600122>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19870701)60:1<118::aid-cnrcr2820600122>3.0.co;2-1).
- 31 Nicholas L. Berlin et al., «Family History of Skin Cancer Is Associated with Early-Onset Basal Cell Carcinoma Independent of MC1R Genotype», *Cancer Epidemiology* 39, n.o 6 (diciembre de 2015): 1078-83, <https://doi.org/10.1016/j.canep.2015.09.005>.
- 32 Daniel F. Gudbjartsson et al., «ASIP and TYR Pigmentation Variants Associate with Cutaneous Melanoma and Basal Cell Carcinoma», *Nature Genetics* 40, n.o 7 (julio de 2008): 886-91, <https://doi.org/10.1038/ng.161>.

- 33 N. F. Box et al., «Melanocortin-1 Receptor Genotype Is a Risk Factor for Basal and Squamous Cell Carcinoma», *The Journal of Investigative Dermatology* 116, n.o 2 (febrero de 2001): 224-29, <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2001.01224.x>.
- 34 Sylvie Euvrard, Jean Kanitakis, y Alain Claudy, «Skin Cancers after Organ Transplantation», *The New England Journal of Medicine* 348, n.o 17 (24 de abril de 2003): 1681-91, <https://doi.org/10.1056/NEJMra022137>.
- 35 Aileen Chang, Phil Doiron, y Toby Maurer, «Cutaneous Malignancies in HIV», *Current Opinion in Hiv and Aids* 12, n.o 1 (1 de enero de 2017): 57-62, <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000338>.
- 36 Michael J. Silverberg et al., «HIV Infection Status, Immunodeficiency, and the Incidence of Non-Melanoma Skin Cancer», *Journal of the National Cancer Institute* 105, n.o 5 (6 de marzo de 2013): 350-60, <https://doi.org/10.1093/jnci/djs529>.
- 37 Jo Leonardi-Bee, Thomas Ellison, y Fiona Bath-Hextall, «Smoking and the Risk of Nonmelanoma Skin Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis», *Archives of Dermatology* 148, n.o 8 (agosto de 2012): 939-46, <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2012.1374>.
- 38 Sang Min Park et al., «Risk of second primary cancer associated with pre-diagnostic smoking, alcohol, and obesity in women with keratinocyte carcinoma», *Cancer epidemiology* 47 (abril de 2017): 106-13, <https://doi.org/10.1016/j.canep.2017.02.002>.
- 39 Y. Zhang et al., «Alcohol Intake and Early-Onset Basal Cell Carcinoma in a Case-Control Study», *The British Journal of Dermatology* 171, n.o 6 (diciembre de 2014): 1451-57, <https://doi.org/10.1111/bjd.13291>.
- 40 H. Yen et al., «Alcohol Intake and Risk of Nonmelanoma Skin Cancer: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis», *British Journal of Dermatology* 177, n.o 3 (2017): 696-707, <https://doi.org/10.1111/bjd.15647>.
- 41 Ketty Peris et al., «European Consensus-Based Interdisciplinary Guideline for Diagnosis and Treatment of Basal Cell Carcinoma—Update 2023», *European*

- Journal of Cancer 192 (octubre de 2023): 113254, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.113254>.
- 42 L. Kofler et al., «Three-dimensional Histology vs. Serial Section Histology in the Treatment of Primary Basal Cell Carcinoma: A Randomized, Prospective, Blinded Study of 569 Tumours», *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 35, n.o 6 (junio de 2021): 1323-30, <https://doi.org/10.1111/jdv.17155>.
- 43 J. Thomson et al., «Interventions for Basal Cell Carcinoma: Abridged Cochrane Systematic Review and GRADE Assessments», *British Journal of Dermatology* 185, n.o 3 (septiembre de 2021): 499-511, <https://doi.org/10.1111/bjd.19809>.
- 44 P.N. Lacerda et al., «Recurrence Rate of Basal Cell Carcinoma among Different Micrographic Surgery Techniques: Systematic Review with Meta-analysis», *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 36, n.o 8 (agosto de 2022): 1178-90, <https://doi.org/10.1111/jdv.18048>.
- 45 Eva van Loo et al., «Surgical Excision versus Mohs' Micrographic Surgery for Basal Cell Carcinoma of the Face: A Randomised Clinical Trial with 10year Follow-Up», *European Journal of Cancer* 50, n.o 17 (noviembre de 2014): 3011-20, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.08.018>.
- 46 J. M. Muche, A. van Rengen, y K. Mosterd, «[Complete treatment of basal cell carcinoma; cost effectiveness of Mohs micrographic surgery versus conventional excision]», *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde* 161 (2017): D1549.
- 47 Elsa M. Kuiper et al., «Low Recurrence Rate of Head and Neck Basal Cell Carcinoma Treated with Mohs Micrographic Surgery: A Retrospective Study of 1021 Cases», *Clinical Otolaryngology* 43, n.o 5 (octubre de 2018): 1321-27, <https://doi.org/10.1111/coa.13176>.
- 48 F. Veronese et al., «Basal Cell Carcinoma of the Head Region: Therapeutical Results of 350 Lesions Treated with Mohs Micrographic Surgery: 350 BCC of the Head Region Treated with Mohs Surgery», *Journal of the European Academy*

- of Dermatology and Venereology 26, n.o 7 (julio de 2012): 838-43, <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04165.x>.
- 49 Mark K. Silverman et al., «Recurrence Rates of Treated Basal Cell Carcinomas: Part 1: Overview», The Journal of Dermatologic Surgery and Oncology 17, n.o 9 (septiembre de 1991): 713-18, <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1991.tb03424.x>.
- 50 S. F. K. Lubeek y W. P. Arnold, «A Retrospective Study on the Effectiveness of Curettage and Electrodesiccation for Clinically Suspected Primary Nodular Basal Cell Carcinoma», British Journal of Dermatology 175, n.o 5 (2016): 1097-98, <https://doi.org/10.1111/bjd.14770>.
- 51 Tomas Rodriguez-Vigil, Francisco Vázquez-López, y Narciso Perez-Oliva, «Recurrence Rates of Primary Basal Cell Carcinoma in Facial Risk Areas Treated with Curettage and Electrodesiccation», Journal of the American Academy of Dermatology 56, n.o 1 (enero de 2007): 91-95, <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.07.007>.
- 52 Adam B. Woldow y Megan E. Melvin, «Early Detection of Desiccation and Curettage Failure in the Treatment of Basal Cell Carcinoma», Dermatology 232, n.o 6 (2016): 696-99, <https://doi.org/10.1159/000452884>.
- 53 Nicole Basset-Seguin et al., «Topical Methyl Aminolaevulinate Photodynamic Therapy versus Cryotherapy for Superficial Basal Cell Carcinoma: A 5 Year Randomized Trial», European Journal of Dermatology: EJD 18, n.o 5 (2008): 547-53, <https://doi.org/10.1684/ejd.2008.0472>.
- 54 Catherine N. Tchanque-Fossuo y Daniel B. Eisen, «A Systematic Review on the Use of Cryotherapy versus Other Treatments for Basal Cell Carcinoma», Dermatology Online Journal 24, n.o 11 (15 de noviembre de 2018).
- 55 Seher Bostanci et al., «Long-Term Follow-Up Results of Topical Imiquimod Treatment in Basal Cell Carcinoma», Dermatologic Surgery 44, n.o 1 (1 de enero de 2018): 36-41, <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001266>.
- 56 Georgios Gaitanis y Ioannis D. Bassukas, «Immunocryosurgery for Non-Superficial Basal Cell Carcinomas $\leq$ 20 Mm in Maximal Diameter: Five-Year Follow-

- Up», *Journal of Geriatric Oncology* 10, n.o 3 (1 de mayo de 2019): 475-78, <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2018.08.012>.
- 57 Maud H.E. Jansen et al., «Five-Year Results of a Randomized Controlled Trial Comparing Effectiveness of Photodynamic Therapy, Topical Imiquimod, and Topical 5-Fluorouracil in Patients with Superficial Basal Cell Carcinoma», *Journal of Investigative Dermatology* 138, n.o 3 (marzo de 2018): 527-33, <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.09.033>.
- 58 F. Messegueur et al., «A Pilot Study of Clinical Efficacy of Imiquimod and Cryotherapy for the Treatment of Basal Cell Carcinoma with Incomplete Response to Imiquimod: Combination Imiquimod and Cryotherapy», *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 26, n.o 7 (julio de 2012): 879-81, <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04177.x>.
- 59 N. J. Collier et al., «Conventional and Combination Topical Photodynamic Therapy for Basal Cell Carcinoma: Systematic Review and Meta-Analysis», *British Journal of Dermatology* 179, n.o 6 (2018): 1277-96, <https://doi.org/10.1111/bjd.16838>.
- 60 Tamara Gracia-Cazaña et al., «Biomarkers of Basal Cell Carcinoma Resistance to Methyl-Aminolevulinate Photodynamic Therapy», *PloS One* 14, n.o 4 (2019): e0215537, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215537>.
- 61 S.K. Kim y C.A. Barker, «Outcomes of radiation therapy for advanced T3/T4 non-melanoma cutaneous squamous cell and basal cell carcinoma», *The British journal of dermatology* 178, n.o 1 (enero de 2018): e30-32, <https://doi.org/10.1111/bjd.15728>.
- 62 Aaron M. Drucker et al., «Treatments of Primary Basal Cell Carcinoma of the Skin: A Systematic Review and Network Meta-Analysis», *Annals of Internal Medicine* 169, n.o 7 (2 de octubre de 2018): 456, <https://doi.org/10.7326/M18-0678>.
- 63 Jose L. Guinot et al., «GEC-ESTRO ACROP Recommendations in Skin Brachytherapy», *Radiotherapy and Oncology* 126, n.o 3 (marzo de 2018): 377-85, <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.01.013>.

- 64 Rezarta Frakulli et al., «Brachytherapy in non melanoma skin cancer of eyelid: a systematic review», *Journal of Contemporary Brachytherapy* 6 (2015): 497-502, <https://doi.org/10.5114/jcb.2015.56465>.
- 65 György Kovács et al., «GEC-ESTRO ACROP Recommendations for Head & Neck Brachytherapy in Squamous Cell Carcinomas: 1st Update – Improvement by Cross Sectional Imaging Based Treatment Planning and Stepping Source Technology», *Radiotherapy and Oncology* 122, n.o 2 (febrero de 2017): 248-54, <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.10.008>.
- 66 Maya Eiger-Moscovich et al., «Efficacy of Vismodegib for the Treatment of Orbital and Advanced Periocular Basal Cell Carcinoma», *American Journal of Ophthalmology* 0, n.o 0 (9 de mayo de 2019), <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.04.013>.
- 67 Fabienne H.J. Koekelkoren et al., «Vismodegib for giant, locally advanced, basal cell carcinoma and its complex position in clinical practice», *JAAD Case Reports* 5, n.o 3 (1 de marzo de 2019): 267-70, <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2018.11.002>.
- 68 R. Dummer et al., «Sonidegib and Vismodegib in the Treatment of Patients with Locally Advanced Basal Cell Carcinoma: A Joint Expert Opinion», *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* 34, n.o 9 (septiembre de 2020): 1944-56, <https://doi.org/10.1111/jdv.16230>.
- 69 Alessia Villani et al., «Sonidegib with and Without Adjunctive Treatment for Locally Advanced Basal Cell Carcinomas», *The Oncologist* 27, n.o 6 (8 de junio de 2022): e533, <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac063>.
- 70 Alexander J Stratigos et al., «Cemiplimab in Locally Advanced Basal Cell Carcinoma after Hedgehog Inhibitor Therapy: An Open-Label, Multi-Centre, Single-Arm, Phase 2 Trial», *The Lancet Oncology* 22, n.o 6 (junio de 2021): 848-57, [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00126-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00126-1).
- 71 Ketty Peris et al., «Treatments of Advanced Basal Cell Carcinoma: A Review of the Literature», *Giornale Italiano Di Dermatologia E Venereologia: Organo Ufficiale, Societa Italiana Di Dermatologia E Sifilografia* 151, n.o 1 (febrero de 2016): 77-86.

- 72 Naeim M. Abd El-Naby et al., «Pulsed Dye Laser in the Treatment of Basal Cell Carcinoma: A Single Session versus Two Sessions - a Randomized Controlled Trial», *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 6 de mayo de 2019, https://doi.org/10.4103/ijdv.IJDVL_644_17.
- 73 Jusleen Ahluwalia, Mathew M. Avram, y Arisa E. Ortiz, «Outcomes of Long-Pulsed 1064 Nm Nd:YAG Laser Treatment of Basal Cell Carcinoma: A Retrospective Review», *Lasers in Surgery and Medicine* 51, n.o 1 (2019): 34-39, <https://doi.org/10.1002/lsm.23041>.
- 74 Laura Diluvio et al., «Basal Cell Carcinomas Treated with 0.5% 5-Fluorouracil and 10% Salicylic Acid Topical Solution», *Dermatologic Therapy* 0, n.o 0 (s. f.): e12908, <https://doi.org/10.1111/dth.12908>.
- 75 Sahar Balagholi et al., «Optimizing the Effective Doses of Mitomycin C, 5-Fluorouracil, and Their Combination on Cultivated Basal Cell Carcinoma», *Arquivos Brasileiros De Oftalmologia* 84, n.o 5 (2021): 481-89, <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20210049>.
- 76 European Commission. Eurostat., *Revision of the European Standard Population: Report of Eurostat's Task Force : 2013 Edition*. (LU: Publications Office, 2013), <https://data.europa.eu/doi/10.2785/11470>.
- 77 Omar B Ahmad et al., «Age Standardization of Rates: A New WHO Standard», s. f.
- 78 Min Deng, Amanda F. Marsch, y Vesna Petronic-Rosic, «Basal Cell Carcinoma. Part 1: Basal Cell Carcinoma Has Come of Age», *Skinmed* 13, n.o 3 (2015): 1.
- 79 «Memoria de Gestión 2016 - Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública», s. f., https://www.san.gva.es/documents/337726/3092526/memoria_2016_es.pdf/e16f353f-0c46-9560-4552-4b9717b70a32?t=1676970912013.
- 80 Agustin Buendía-Eisman et al., «Study of the Exposome Ageing-Related Factors in the Spanish Population», *Acta Dermato-Venereologica* 100, n.o 10 (28 de mayo de 2020): adv00153, <https://doi.org/10.2340/00015555-3500>.

- 81 A. Bauer, «[Skin cancer as occupational disease]», *Der Hautarzt; Zeitschrift Fur Dermatologie, Venerologie, Und Verwandte Gebiete* 67, n.o 11 (noviembre de 2016): 884-90, <https://doi.org/10.1007/s00105-016-3877-0>.
- 82 Karen Y. Kuo et al., «Correlates of Multiple Basal Cell Carcinoma in a Retrospective Cohort Study: Sex, Histologic Subtypes, and Anatomic Distribution», *Journal of the American Academy of Dermatology* 77, n.o 2 (1 de agosto de 2017): 233-234.e2, <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.02.047>.
- 83 Dong Hwi Kim, Hyo Sun Ko, y Young Joon Jun, «Nonsyndromic Multiple Basal Cell Carcinomas», *Archives of Craniofacial Surgery* 18, n.o 3 (septiembre de 2017): 191-96, <https://doi.org/10.7181/acfs.2017.18.3.191>.
- 84 Michael C. Cameron et al., «Basal Cell Carcinoma: Epidemiology; Pathophysiology; Clinical and Histological Subtypes; and Disease Associations», *Journal of the American Academy of Dermatology* 80, n.o 2 (1 de febrero de 2019): 303-17, <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.03.060>.
- 85 C. Devine et al., «Epidemiology of Basal Cell Carcinoma: A 10-Year Comparative Study», *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 56, n.o 2 (1 de febrero de 2018): 101-6, <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2017.11.018>.
- 86 Z. C. Venables et al., «Epidemiology of Basal and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in the U.K. 2013–15: A Cohort Study», *British Journal of Dermatology* 0, n.o 0, accedido 10 de junio de 2019, <https://doi.org/10.1111/bjd.17873>.
- 87 J. Callens et al., «Epidemiology of Basal and Squamous Cell Carcinoma in Belgium: The Need for a Uniform and Compulsory Registration», *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 30, n.o 11 (2016): 1912-18, <https://doi.org/10.1111/jdv.13703>.
- 88 N. Pandeya, «Rising Incidence of Basal Cell Carcinoma in Women in Iceland: Is It Sunbed Use?», *British Journal of Dermatology* 183, n.o 5 (noviembre de 2020): 799-800, <https://doi.org/10.1111/bjd.19114>.
- 89 Sumiko Ishizaki et al., «The Contribution of Dermoscopy to Early Excision of Basal Cell Carcinoma: A Study on the Tumor Sizes Acquired between 1998 and 2013 at a University Hospital in Japan», *Journal of Dermatological Science* 84,

- n.o 3 (1 de diciembre de 2016): 360, <https://doi.org/10.1016/j.jderm-sci.2016.09.006>.
- 90 Marcus G. Tan, Ashley M. Yu, y Jillian Macdonald, «A 5-Year Retrospective Cohort Study of Basal Cell Carcinomas on the Head and Neck: Anatomic Location as a Predictor of Subclinical Tumour Extension», *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* 37, n.o 1 (enero de 2023): e101-3, <https://doi.org/10.1111/jdv.18524>.
- 91 A. Legrand et al., «From Neglect to Earlier Diagnosis: A Qualitative Meta-Synthesis of Psycho-Social Factors Associated with Consultation Delay in Advanced Basal Cell Carcinoma», *Psychology, Health & Medicine* 27, n.o 8 (septiembre de 2022): 1793-1804, <https://doi.org/10.1080/13548506.2021.1952281>.
- 92 M. Alam et al., «Duration of Acceptable Delay between the Time of Diagnosis and Treatment of Melanoma, Cutaneous Squamous Cell Carcinoma and Basal Cell Carcinoma», *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* 36, n.o 6 (junio de 2022): e460-64, <https://doi.org/10.1111/jdv.17950>.
- 93 G. Pranteda et al., «Basal Cell Carcinoma: Differences According to Anatomic Location and Clinical-Pathological Subtypes», *Giornale Italiano Di Dermatologia E Venereologia: Organo Ufficiale, Societa Italiana Di Dermatologia E Sifilografia* 149, n.o 4 (agosto de 2014): 423-26.
- 94 Zexing Song et al., «Clinical and Dermoscopic Variation of Basal Cell Carcinoma According to Age of Onset and Anatomic Location: A Multicenter, Retrospective Study», *Archives of Dermatological Research* 315, n.o 6 (agosto de 2023): 1655-64, <https://doi.org/10.1007/s00403-023-02556-y>.
- 95 S. Pons et al., «Observational Study of a Series of Basal Cell Carcinomas: Evaluation of Location as a Risk Factor for Recurrence», *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery* 123, n.o 6 (noviembre de 2022): 655-59, <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2022.05.012>.

- 96 Roberto Betti et al., «Anatomic Location of Basal Cell Carcinomas May Favor Certain Histologic Subtypes», *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 14, n.o 6 (2010): 298-302, <https://doi.org/10.2310/7750.2010.09081>.
- 97 Takao Oda et al., «Facial Site Distribution of Basal Cell Carcinoma in Japanese», *Experimental Dermatology* 28, n.o S1 (2019): 69-71, <https://doi.org/10.1111/exd.13829>.
- 98 Omer Sefvan Janjua y Sana Mehmood Qureshi, «Basal Cell Carcinoma of the Head and Neck Region: An Analysis of 171 Cases», *Journal of Skin Cancer* 2012 (2012): 1-4, <https://doi.org/10.1155/2012/943472>.
- 99 Justin Karlin et al., «Anatomic Features of Head and Neck Keratinocyte Cancer in Virginia», *Dermatologic Surgery* 46, n.o 12 (diciembre de 2020): 1486-91, <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000002370>.
- 100 Satish F. K. Lubeek et al., «The Epidemiology and Clinicopathological Features of Basal Cell Carcinoma in Patients 80 Years and Older: A Systematic Review», *JAMA Dermatology* 153, n.o 1 (1 de enero de 2017): 71-78, <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.3628>.
- 101 Ofer Reiter et al., «The Diagnostic Accuracy of Dermoscopy for Basal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis», *Journal of the American Academy of Dermatology* 80, n.o 5 (1 de mayo de 2019): 1380-88, <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.12.026>.
- 102 Firas Al-Qarqaz et al., «Basal Cell Carcinoma Pathology Requests and Reports Are Lacking Important Information», *Journal of Skin Cancer* 2019 (3 de enero de 2019), <https://doi.org/10.1155/2019/4876309>.
- 103 Ahmm Arits et al., «Trends in the Incidence of Basal Cell Carcinoma by Histopathological Subtype: Incidence of Basal Cell Carcinoma», *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 25, n.o 5 (mayo de 2011): 565-69, <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03839.x>.
- 104 Preeti Sharma, Vijay Wadhwan, y Vishal Bansal, «Basal Cell Carcinoma: Histopathological Gamut», *Indian Journal of Dental Research: Official Publication of Indian Society for Dental Research* 32, n.o 3 (2021): 407-10, https://doi.org/10.4103/ijdr.IJDR_227_19.

- 105 Răzvan MercuȚ et al., «Histopathological Aspects of Some Rare Forms of Facial Basal Cell Carcinoma», *Romanian Journal of Morphology and Embryology = Revue Roumaine De Morphologie Et Embryologie* 58, n.o 2 (2017): 425-32.
- 106 John H. Pyne et al., «Superficial Basal Cell Carcinoma: A Comparison of Superficial Only Subtype with Superficial Combined with Other Subtypes by Age, Sex and Anatomic Site in 3150 Cases», *Journal of Cutaneous Pathology* 44, n.o 8 (2017): 677-83, <https://doi.org/10.1111/cup.12959>.
- 107 Roberto Cullen, Paula Hasbún, y Matías Campos-Villenas, «Carcinoma basocelular superficial», *Medicina Clínica* 149, n.o 3 (agosto de 2017): 140, <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.10.017>.
- 108 Yasmine Abushukur et al., «Basal Cell Carcinoma With Perineural Invasion: A Systematic Review and Pooled Survival Analysis», *Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery [et Al.]* 48, n.o 11 (1 de noviembre de 2022): 1159-65, <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000003593>.
- 109 Madison J. Hill et al., «A Systematic Review of the Incidence of Basal Cell Carcinoma with Perineural Invasion: Conventional Pathology versus Mohs Micrographic Surgery», *Archives of Dermatological Research* 315, n.o 2 (marzo de 2023): 127-32, <https://doi.org/10.1007/s00403-022-02354-y>.
- 110 Elena Niculet et al., «Basal Cell Carcinoma Perineural Invasion and Suggestive Signs of Perineural Invasion-Findings and Perspectives», *Life (Basel, Switzerland)* 13, n.o 6 (17 de junio de 2023): 1406, <https://doi.org/10.3390/life13061406>.
- 111 John H. Pyne et al., «Basal Cell Carcinoma with Perineural Invasion: A Prospective Study Examining Subtype, Tumor Surface Diameter, Invasion Depth, and Anatomic Site in 3005 Consecutive Cases», *Journal of Cutaneous Pathology* 47, n.o 11 (noviembre de 2020): 1033-38, <https://doi.org/10.1111/cup.13808>.
- 112 V. Bartos y M. Kullová, «Basal Cell Carcinoma Multiplicity - a Retrospective Analysis of 899 Biopsy-Proven Patients from a Single Institute», *Klinicka Onkologie: Casopis Ceske a Slovenske Onkologicke Spolecnosti* 30, n.o 3 (Summer de 2017): 197-201, <https://doi.org/10.14735/amko2017197>.

- 113 Sevil Savas et al., «Clinical and prognostic factors in the development of basal cell carcinoma», *Clinics in Dermatology* 35, n.o 6 (1 de noviembre de 2017): 616-23, <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.07.001>.
- 114 H. Smedinga et al., «Occurrence of Metachronous Basal Cell Carcinomas: A Prognostic Model», *The British Journal of Dermatology* 177, n.o 4 (octubre de 2017): 1113-21, <https://doi.org/10.1111/bjd.15771>.
- 115 M. Frisch et al., «Risk for Subsequent Cancer after Diagnosis of Basal-Cell Carcinoma. A Population-Based, Epidemiologic Study», *Annals of Internal Medicine* 125, n.o 10 (15 de noviembre de 1996): 815-21, <https://doi.org/10.7326/0003-4819-125-10-199611150-00005>.
- 116 Sophie C. Flohil et al., «Risk of Subsequent Cutaneous Malignancy in Patients with Prior Keratinocyte Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis», *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 49, n.o 10 (julio de 2013): 2365-75, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.03.010>.
- 117 Fengju Song et al., «Smoking and Risk of Skin Cancer: A Prospective Analysis and a Meta-Analysis», *International Journal of Epidemiology* 41, n.o 6 (diciembre de 2012): 1694-1705, <https://doi.org/10.1093/ije/dys146>.
- 118 Husein Husein-Elahmed et al., «Alcohol Intake and Risk of Aggressive Histological Basal Cell Carcinoma: A Case-Control Study», *European Journal of Dermatology: EJD* 22, n.o 4 (2012): 525-30, <https://doi.org/10.1684/ejd.2012.1716>.
- 119 Anne Krickler et al., «Early Life UV and Risk of Basal and Squamous Cell Carcinoma in New South Wales, Australia», *Photochemistry and Photobiology* 93, n.o 6 (2017): 1483-91, <https://doi.org/10.1111/php.12807>.
- 120 Husein Husein-Elahmed et al., «Basal Cell Carcinoma Arising in Outdoor Workers versus Indoor Workers: A Retrospective Study», *Cutis* 99, n.o 1 (enero de 2017): 55-60.
- 121 Jody Tate et al., «Keratinocyte Carcinoma as an Occupational Disease», *Occupational and Environmental Medicine* 80, n.o 5 (mayo de 2023): 237-38, <https://doi.org/10.1136/oemed-2022-108784>.

- 122 K. N. Heltoft et al., «Metal arc welding and the risk of skin cancer», *International Archives of Occupational and Environmental Health* 90, n.o 8 (2017): 873-81, <https://doi.org/10.1007/s00420-017-1248-5>.
- 123 Jochen Schmitt et al., «Occupational UV-Exposure Is a Major Risk Factor for Basal Cell Carcinoma: Results of the Population-Based Case-Control Study FB-181», *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 60, n.o 1 (1 de enero de 2018): 36-43, <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000001217>.
- 124 «Shift in Occupational Risk for Basal Cell Carcinoma from Outdoor to Indoor Workers: A Large Population-based Case-control Register Study from Sweden», accedido 12 de junio de 2019, <https://doi.org/10.2340/00015555-2660>.
- 125 Shlomit Oshinsky et al., «Basal Cell Carcinoma Induced by Therapeutic Radiation for Tinea Capitis—Clinicopathological Study», *Histopathology* 73, n.o 1 (2018): 59-67, <https://doi.org/10.1111/his.13497>.
- 126 E. Ron et al., «Radiation-Induced Skin Carcinomas of the Head and Neck», *Radiation Research* 125, n.o 3 (marzo de 1991): 318-25.
- 127 M. M. Hartevelt et al., «Incidence of Skin Cancer after Renal Transplantation in The Netherlands», *Transplantation* 49, n.o 3 (marzo de 1990): 506-9, <https://doi.org/10.1097/00007890-199003000-00006>.
- 128 Harminder Singh et al., «Increased Risk of Nonmelanoma Skin Cancers among Individuals with Inflammatory Bowel Disease», *Gastroenterology* 141, n.o 5 (noviembre de 2011): 1612-20, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.07.039>.
- 129 A. Ø Jensen et al., «Use of Oral Glucocorticoids and Risk of Skin Cancer and Non-Hodgkin's Lymphoma: A Population-Based Case-Control Study», *British Journal of Cancer* 100, n.o 1 (13 de enero de 2009): 200-205, <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604796>.
- 130 Abbas Albayati et al., «Nonmelanoma Skin Cancers in Solid-Organ Transplant Recipients: A Single Center Experience», *Experimental and Clinical Transplantation: Official Journal of the Middle East Society for Organ Transplantation* 16 Suppl 1, n.o Suppl 1 (marzo de 2018): 95-100, <https://doi.org/10.6002/ect.TOND-TDTD2017.O36>.

- 131 Gregor B.E. Jemec y Elisabeth A. Holm, «Nonmelanoma Skin Cancer in Organ Transplant Patients», *Transplantation* 75, n.o 3 (febrero de 2003): 253-57, <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000044135.92850.75>.
- 132 M. M. Madeleine et al., «Epidemiology of Keratinocyte Carcinomas after Organ Transplantation», *British Journal of Dermatology* 177, n.o 5 (2017): 1208-16, <https://doi.org/10.1111/bjd.15931>.
- 133 Sara Grassi et al., «Incomplete Excision of Basal Cell Carcinoma of the Head Region: Analysis of 724 Consecutive Cases», *Giornale Italiano Di Dermatologia E Venereologia: Organo Ufficiale, Societa Italiana Di Dermatologia E Sifilografia* 153, n.o 3 (junio de 2018): 435-37, <https://doi.org/10.23736/S0392-0488.16.05447-X>.
- 134 Jakub Miszczyk et al., «Incomplete excision of basal cell carcinoma (BCC) in the head and neck region: to wait, or not to wait?», *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii* 34, n.o 6 (diciembre de 2017): 607-11, <https://doi.org/10.5114/ada.2017.72467>.
- 135 S. Ariza, S. Espinosa, y M. Naranjo, «Nonsurgical Therapies for Basal Cell Carcinoma: A Review», *Actas Dermo-Sifiliograficas* 108, n.o 9 (noviembre de 2017): 809-17, <https://doi.org/10.1016/j.ad.2017.01.018>.
- 136 John Paoli et al., «Nonsurgical Options for the Treatment of Basal Cell Carcinoma», *Dermatology Practical & Conceptual* 9, n.o 2 (30 de abril de 2019): 75-81, <https://doi.org/10.5826/dpc.0902a01>.
- 137 A. Samain et al., «Cryosurgery and Curettage-Cryosurgery for Basal Cell Carcinomas of the Mid-Face», *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 29, n.o 7 (julio de 2015): 1291-96, <https://doi.org/10.1111/jdv.12798>.
- 138 William Thomas Nicholas Hunt y Toby G. Nelson, «Time to Be Cool: Open Liquid-Nitrogen Cryosurgery for Low-Risk Superficial Basal Cell Carcinomas», *Clinical and Experimental Dermatology* 47, n.o 10 (octubre de 2022): 1898-99, <https://doi.org/10.1111/ced.15372>.
- 139 Himanshu Rao, Alexander Cartron, y Amor Khachemoune, «Nonsurgical Treatment Options for Basal Cell Carcinoma», *JAAPA: Official Journal of the*

- American Academy of Physician Assistants 35, n.o 11 (1 de noviembre de 2022): 38-43, <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000885180.48906.6d>.
- 140 Gina Mahatma, Adam R. Sweeney, y Michael T. Yen, «Imiquimod for Superficial Basal Cell Carcinomas», *International Ophthalmology Clinics* 60, n.o 2 (2020): 3-11, <https://doi.org/10.1097/IIO.0000000000000299>.
- 141 Aaron Drucker et al., *Treatments for Basal Cell and Squamous Cell Carcinoma of the Skin*, AHRQ Comparative Effectiveness Reviews (Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2017), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK487552/>.
- 142 «Imiquimod for the Treatment of Basal Cell or Squamous Cell Carcinoma: A Review», en *CADTH Report / Project in Briefs* (Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2011), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481571/>.
- 143 Waseem Jerjes, Zaid Hamdoon, y Colin Hopper, «Photodynamic therapy in the management of basal cell carcinoma: Retrospective evaluation of outcome», *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 19 (1 de septiembre de 2017): 22-27, <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.04.008>.
- 144 Hannah Ceder et al., «Clinicopathological Factors Associated with Incomplete Excision of High-Risk Basal Cell Carcinoma», *Acta Dermato-Venereologica* 101, n.o 7 (13 de julio de 2021): adv00496, <https://doi.org/10.2340/00015555-3856>.
- 145 B. Duarte et al., «Predicting Incomplete Basal Cell Carcinoma Excisions - a Large Multidisciplinary Retrospective Analysis in a Tertiary Center», *The Journal of Dermatological Treatment* 31, n.o 6 (septiembre de 2020): 583-88, <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1687815>.
- 146 E Nagore et al., «Positive Margins in Basal Cell Carcinoma: Relationship to Clinical Features and Recurrence Risk. A Retrospective Study of 248 Patients», *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 17, n.o 2 (marzo de 2003): 167-70, <https://doi.org/10.1046/j.1468-3083.2003.00535.x>.

- 147 Aykut Bozan et al., «Long-Term Follow-up of Positive Surgical Margins in Basal Cell Carcinoma of the Face», *Dermatologic Surgery* 41, n.o 7 (julio de 2015): 761-67, <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000394>.
- 148 Fernanda Lara et al., «Recurrence rate of basal cell carcinoma with positive histopathological margins and related risk factors», *Anais Brasileiros de Dermatologia* 92, n.o 1 (febrero de 2017): 58-62, <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20174867>.
- 149 A. Martín-Gorgojo et al., «¿Cuánta carga asistencial supone la enfermedad tumoral cutánea en la actividad ambulatoria en la Dermatología española? Resultados del muestreo aleatorio nacional DIADERM», *Actas Dermo-Sifilográficas* 112, n.o 7 (julio de 2021): 632-39, <https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.02.004>.