



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Estudio de los Patrones de Exposición
Solar en Relación con el Cáncer
Cutáneo

D. Jesús Hernández-Gil Sánchez

2016

*A mi Noelia.
A mi Jesús, Inés y Alba,
mis más valiosos tesoros.*

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han hecho posible que se haya completado este proyecto, bien por su desinteresada ayuda o por entender las ausencias obligadas que conlleva la realización de una tesis.

Al Dr. Vicente Vicente Ortega, amigo de la familia, posteriormente profesor y por último director de este trabajo. En todas estas etapas que ha formado parte de mi vida he reconocido en él a una persona trabajadora, generosa y amable que disfruta transmitiendo a los demás su experiencia. Gracias por hacer que este camino haya sido más sencillo.

A la Dra. Matilde Campos Aranda que, quizás sin saberlo, me ha enseñado que primero debemos escribir a lápiz tantas veces como sea necesario antes de subrayar los resultados.

Al Dr. Salvio Serrano Ortega, mi maestro y de tantos otros dermatólogos. Por haberme entregado hace ya varios años, en Granada, la idea inicial que posteriormente se ha convertido en esta tesis. Gracias por mostrarnos a tantos la diferencia entre ser dermatólogo y un excelente dermatólogo.

Al Dr. Agustín Buendía Eisman, quien tanto se interesó por el tema de la tesis y consiguió que diera esos tan importantes primeros pasos que culminan ahora con la conclusión de este trabajo.

A todo el Servicio de Dermatología del Hospital Reina Sofía, en especial a "mis residentes", que me han ayudado en el arduo trabajo de recopilar los datos necesarios y que ahora, seguro, se alegrarán de que el trabajo haya llegado a su fin.

A Tere, por su inestimable ayuda en la realización de esta tesis y por haber sido una de las culpables de que retomara este proyecto.

A mi madre, mis hermanos y "los postizos" por acompañarme en este camino y enseñarme con vuestro ejemplo a trabajar por conseguir los propósitos que nos proponemos.

A mi padre, por ser para mí un ejemplo en el trabajo, orgulloso de seguir tus pasos sin escatimar nunca en esfuerzos. Más allá de que eres el verdadero responsable de esta tesis, quiero agradecerte que me hayas transmitido la pasión por la dermatología y demostrado la infinita generosidad que un padre puede llegar a tener por un hijo.

A Noelia, quien me ha permitido con su esfuerzo, disfrutar de la realización de este trabajo. Sin duda, eres la responsable de que alcance mis metas y mi felicidad es poder compartir mi vida con una persona como tú. Y mis hijos, Jesús, Inés y Alba, que son mi vida y de los que disfrutaré plenamente de ahora en adelante.

Por último, a Isabel, que aunque no entendiera bien lo que supone la realización de un trabajo de estas características, seguro que se alegraría mucho por mi.

Muchas gracias a todos.

ÍNDICE

I.- RESUMEN.....	19
II.- INTRODUCCIÓN.....	25
III.- ANTECEDENTES.....	31
1.- RADIACIÓN ULTRAVIOLETA.....	33
1.1.- Propiedades físicas.....	35
1.2.- Efectos biológicos sobre la piel.....	41
2.- FOTOCARCINOGENÉISIS.....	45
2.1.- Proceso de la fotocarcinogénesis.....	47
2.2.- Mecanismos celulares reparadores del daño fotoinducido.....	49
2.3.- Principales genes implicados en la fotocarcinogénesis.....	51
3.- PATRONES DE EXPOSICIÓN SOLAR Y TIPOS DE CÁNCER DE CUTÁNEO.....	59
3.1.- Principales patrones de exposición solar.....	61
3.2.- Hábitos sociales relacionados con la exposición solar.....	64
3.3.- Medición de la exposición solar.....	68
3.4.- Fotoprotección.....	71
3.5.- Latitud y cáncer de piel.....	75
3.6.- Cabinas de bronceado y cáncer de piel.....	77
3.7.- Exposición solar y carcinoma espinocelular.....	80
3.8.- Exposición solar y carcinoma basocelular.....	84
3.9.- Exposición solar y melanoma.....	88
4.- ENVEJECIMIENTO Y CÁNCER CUTÁNEO.....	97
4.1.- Definición.....	99

4.2.- Envejecimiento intrínseco.....	100
4.3.- Envejecimiento extrínseco.....	104
4.4.- Fotoenvejecimiento, daño actínico y cáncer cutáneo.....	110
IV.- OBJETIVOS.....	117
V.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	121
1.- MATERIAL.....	123
2.- MÉTODOS.....	139
VI.- RESULTADOS.....	143
1.- ESTUDIO DESCRIPTIVO.....	145
1.1.- Grupo carcinoma espinocelular.....	155
1.2.- Grupo carcinoma basocelular.....	165
1.3.- Grupo melanoma.....	175
2.- ESTUDIO COMPARATIVO.....	187
2.1.- Variables demográficas.....	189
2.2.- Variables clínicas.....	191
2.3.- Variables de exposición.....	193
2.4.- Variables fotoprotección.....	211
2.5.- Variables de fotoenvejecimiento.....	213
VII.- DISCUSION.....	221
VIII.- CONCLUSIONES.....	255
IX.- BIBLIOGRAFÍA.....	259

ABREVIATURAS

CBC	Carcinoma basocelular
Cdk	Cinasas dependientes de ciclinas
CEC	Carcinoma espinocelular
CPNM	Cáncer de piel no melanoma
E2-F	Factor de elongación 2
EGF	Factor de crecimiento epidérmico
FPS	Factor de protección solar
IARC	International Agency for Research on Cancer
Índice UV	Índice ultravioleta
IR	Radiación infrarroja
KGF	Factor de crecimiento de queratinocitos
LMM	Léntigo maligno melanoma
Meroxyl SX	Ácido tereftalideno-dialcanfor sulfónico
MM	Melanoma maligno
MMP	Metaloproteasas de la matriz extracelular
OEM	Onda electromagnética
OMS	Organización Mundial de la Salud
PABA	Ácido paraaminobenzoico
Radiación EM	Radiación electromagnética
Radiación VIS	Radiación visible
Radiación UV	Radiación ultravioleta
Rb	Proteína del retinoblastoma
REB	Reparación por escisión de bases
REN	Reparación por escisión de nucleótidos
ROS	Especies reactivas de oxígeno
RTD	Densidad tumoral relativa
TNF	Factor de necrosis tumoral
UVA	ultravioleta A
UVB	ultravioleta B
UVC	ultravioleta C

INDICE DE FIGURAS

Figura 1.- Espectro electromagnético de la luz solar. Penetración de la radiación UV en la piel.

Figura 2.- Características principales de las OEM.

Figura 3.- Barreras naturales frente a la radiación UV.

Figura 4.- Recomendaciones de fotoprotección en función del índice UV (OMS, 2003).

Figura 5.- Mecanismos directo (UVB) e indirecto (UVA) de fotocarcinogénesis cutánea.

Figura 6.- Reparación del ADN por escisión de bases.

Figura 7.- Reparación del ADN por escisión de nucleótidos.

Figura 8.- Genes implicados en el CPNM (Madan et al, 2010).

Figura 9.- Principales genes implicados en la fotocarcinogénesis (gen p53 y CDKN2A) y ciclo celular.

Figura 10.- Gen PTCH y fotocarcinogénesis. a) Proteína patched unida al receptor smoothened. b) Proteína patched en presencia de su ligando específico. C) Proteína patched anómala, incapaz de unirse al receptor smoothened.

Figura 11.- Principales patrones de exposición solar relacionados con el cáncer de piel (Hernández-Gil et al, 2006).

Figura 12.- Cálculo de la latitud en cualquier punto de la superficie terrestre.

Figura 13.- Irradiancia de radiación UV en función de la latitud. (Florida Center of environmental studies (www.ces.fau.edu)).

Figura 14.- Resultados de metanálisis sobre carcinoma espinocelular entre individuos con trabajos al aire libre frente a trabajos no fotoexpuestos (Schmitt et al, 2011).

Figura 15.- Riesgo relativo de desarrollar un carcinoma espinocelular (•) y un carcinoma basocelular (○) en función del número de horas de exposición solar crónica (Zanetti et al, 1996).

Figura 16.- Modelo de las vías divergentes para el melanoma cutáneo (Whiteman et al, 2003).

Figura 17.- Porcentaje de pacientes de la muestra por grupos de cáncer de piel.

Figura 18.- Porcentaje de tumores en cada localización tumoral.

Figura 19.- Porcentaje de pacientes con cáncer de piel que utilizan medidas fotoprotectoras.

Figura 20.- Porcentaje de pacientes con cáncer de piel que han sufrido quemaduras solares.

Figura 21.- Porcentaje de pacientes por grupo y número de queratosis actínicas.

Figura 22.- Porcentaje de pacientes por grupo y presencia de queilitis actínica y desdiferenciación del bermellón.

Figura 23.- Porcentaje de pacientes por grupo y presencia de piel losángica.

Figura 24.- Porcentaje de los subtipos anatomopatológicos tumorales en el grupo del carcinoma espinocelular.

Figura 25.- Porcentaje por localización tumoral del grupo del carcinoma espinocelular.

Figura 26.- Porcentaje de exposición a los diferentes patrones en el grupo del carcinoma espinocelular.

Figura 27.- Porcentaje del número de quemaduras solares en el grupo del carcinoma espinocelular.

Figura 28.- Porcentaje del número de quemaduras solares producidas antes y después de los 20 años en el grupo del carcinoma espinocelular.

Figura 29.- Porcentaje de la utilización de medidas fotoprotectoras en el grupo del carcinoma espinocelular.

Figura 30.- Porcentaje de puntuación en las escalas de arrugas periorcarias y submentoniana en el grupo del carcinoma espinocelular.

Figura 31.- Porcentaje de pacientes en cada uno de los escalones en la clasificación de Glogau en el grupo del carcinoma espinocelular.

Figura 32.- Porcentaje de los subtipos anatomopatológicos tumorales en el grupo del carcinoma basocelular.

Figura 33.- Porcentaje por localización tumoral del grupo del carcinoma basocelular.

Figura 34.- Porcentaje de exposición a los diferentes patrones en el grupo del carcinoma basocelular.

Figura 35.- Porcentaje del número de quemaduras solares en el grupo del carcinoma basocelular.

Figura 36.- Porcentaje del número de quemaduras solares producidas antes y después de los 20 años en el grupo del carcinoma basocelular.

Figura 37.- Porcentaje de la utilización de medidas fotoprotectoras en el grupo del carcinoma basocelular.

Figura 38.- Porcentaje de puntuación en las escalas de arrugas periorcarias y submentoniana en el grupo del carcinoma basocelular.

Figura 39.- Porcentaje de pacientes en cada uno de los escalones en la clasificación de Glogau en el grupo del carcinoma basocelular.

Figura 40.- Porcentaje de los subtipos anatomopatológicos tumorales en el grupo del melanoma.

Figura 41.- Porcentaje por localización tumoral del grupo del melanoma.

Figura 42.- Porcentaje por índice de Breslow del grupo del melanoma.

Figura 43.- Porcentaje por nivel de Clark del grupo del melanoma.

Figura 44.- Porcentaje de exposición a los diferentes patrones en el grupo del melanoma.

Figura 45.- Porcentaje del número de quemaduras solares en el grupo del melanoma.

Figura 46.- Porcentaje del número de quemaduras solares producidas antes y después de los 20 años en el grupo del melanoma.

Figura 47.- Porcentaje de la utilización de medidas fotoprotectoras en el grupo del melanoma.

Figura 48.- Porcentaje de puntuación en las escalas de arrugas periorcarias y submentoniana en el grupo del melanoma.

Figura 49.- Porcentaje de pacientes en cada uno de los escalones en la clasificación de Glogau en el grupo del melanoma.

Figura 50.- Media de edad entre los tres grupos.

Figura 51.- Media de horas de exposición crónica entre los tres grupos.

INDICE DE TABLAS

Tabla 1.- Genes implicados en la génesis del melanoma (Avilés y Lázaro, 2006).

Tabla 2.- Medidas de fotoprotección exógena (Gilaberte y González, 2010).

Tabla 3.- Diferencias conductuales frente a la fotoprotección entre sexos (U.S. Department of Health and Human Services, 2012).

Tabla 4.- comparación fotoenvejecimiento-envejecimiento cronológico (Poon et al, 2015).

Tabla 5.- Clasificación del fotoenvejecimiento de Fitzpatrick (Fitzpatrick, 1996).

Tabla 6.- Clasificación del fotoenvejecimiento de Glogau (Glogau, 1996; Glogau, 1997).

Tabla 7.- Distribución de los pacientes de la muestra por tipo de cáncer de piel.

Tabla 8.- Distribución de los pacientes de la muestra por localización tumoral.

Tabla 9.- Distribución de la utilización de medidas fotoprotectoras en pacientes con cáncer de piel.

Tabla 10.- Distribución de quemaduras solares en pacientes con cáncer de piel.

Tabla 11.- Distribución de la piel losángica en pacientes con cáncer de piel.

Tabla 12.- Distribución de los subtipos anatomopatológicos tumorales en el grupo del carcinoma espinocelular.

Tabla 13.- Distribución por localización tumoral del grupo del carcinoma espinocelular.

Tabla 14.- Distribución de los patrones de exposición solar en el grupo del carcinoma espinocelular.

Tabla 15.- Distribución del número de quemaduras solares en el grupo del carcinoma espinocelular.

Tabla 16.- Distribución del número de quemaduras solares producidas antes de los 20 años en el grupo del carcinoma espinocelular.

Tabla 17.- Distribución del número de quemaduras solares producidas después de los 20 años en el grupo del carcinoma espinocelular.

Tabla 18.- Distribución de la utilización de medidas fotoprotectoras en el grupo del carcinoma espinocelular.

Tabla 19.- Distribución de la clasificación de Glogau para el grupo del carcinoma espinocelular.

Tabla 20.- Distribución de los subtipos anatomopatológicos tumorales en el grupo del carcinoma basocelular.

Tabla 21.- Distribución por localización tumoral del grupo del carcinoma basocelular.

Tabla 22.- Distribución de los patrones de exposición solar en el grupo del carcinoma basocelular.

Tabla 23.- Distribución del número de quemaduras solares en el grupo del carcinoma basocelular.

Tabla 24.- Distribución del número de quemaduras solares producidas antes de los 20 años en el grupo del carcinoma basocelular.

Tabla 25.- Distribución del número de quemaduras solares producidas después de los 20 años en el grupo del carcinoma basocelular.

Tabla 26.- Distribución de la utilización de medidas fotoprotectoras en el grupo del carcinoma basocelular.

Tabla 27.- Distribución de la clasificación de Glogau para el grupo del carcinoma basocelular.

Tabla 28.- Distribución de los subtipos anatomopatológicos tumorales en el grupo del melanoma.

Tabla 29.- Distribución por localización tumoral del grupo del melanoma.

Tabla 30.- Distribución por índice de Breslow del grupo del melanoma.

Tabla 31.- Distribución por nivel de Clark del grupo del melanoma.

Tabla 32.- Distribución de los patrones de exposición solar en el grupo del melanoma.

Tabla 33.- Distribución del número de quemaduras solares en el grupo del melanoma.

Tabla 34.- Distribución del número de quemaduras solares producidas antes de los 20 años en el grupo del melanoma.

Tabla 35.- Distribución del número de quemaduras solares producidas después de los 20 años en el grupo del melanoma.

Tabla 36.- Distribución de la utilización de medidas fotoprotectoras en el grupo del melanoma.

Tabla 37.- Distribución de la clasificación de Glogau para el grupo del melanoma.

Tabla 38.- Media de edad entre los tres grupos.

Tabla 39.- Localización tumoral entre los tres grupos.

Tabla 40.- Patrón de exposición crónica entre los tres grupos.

Tabla 41.- Número de horas de exposición crónica entre los tres grupos.

Tabla 42.- Media de horas de exposición crónica entre los tres grupos.

Tabla 43.- Patrón de exposición intermitente antes de los 20 años, entre las 10am y 17 horas, entre los tres grupos.

Tabla 44.- Número de horas de exposición intermitente antes de los 20 años, entre las 10am y 17 horas, entre los tres grupos.

Tabla 45.- Patrón de exposición intermitente antes de los 20 años, antes de las 10am y después de las 17 horas, entre los tres grupos.

Tabla 46.- Número de horas de exposición intermitente antes de los 20 años, antes de las 10am y después de las 17 horas, entre los tres grupos.

Tabla 47.- Patrón de exposición intermitente después de los 20 años, entre las 10am y 17 horas, entre los tres grupos.

Tabla 48.- Número de horas de exposición intermitente después de los 20 años, entre las 10am y 17 horas, entre los tres grupos.

Tabla 49.- Patrón de exposición intermitente después de los 20 años, antes de las 10am y después de las 17 horas, entre los tres grupos.

Tabla 50.- Número de quemaduras solares totales entre los tres grupos.

Tabla 51.- Número de quemaduras solares antes de los 20 años entre los tres grupos.

Tabla 52.- Número de quemaduras solares después de los 20 años entre los tres grupos.

Tabla 53.- Localización de las quemaduras solares entre los tres grupos.

Tabla 54.- Número horas de exposición solar durante actividades recreativas al aire libre entre los tres grupos.

Tabla 55.- Utilización de medidas físicas de fotoprotección entre los tres grupos.

Tabla 56.- Presencia de precáncer cutáneo entre los tres grupos.

Tabla 57.- Presencia de queilitis actínica entre los tres grupos.

Tabla 58.- Presencia de desdiferenciación del bermellón entre los tres grupos.

Tabla 59.- Presencia de piel losángica entre los tres grupos.

Tabla 60.- Patrón de arrugas periorculares entre los tres grupos.

Tabla 61.- Patrón de arruga submentoniana entre los tres grupos.

Tabla 62.- Clasificación de Glogau entre los tres grupos.

I.- RESUMEN



El cáncer de piel y el envejecimiento, además de compartir mecanismos etiopatogénicos comunes, son dos procesos íntimamente relacionados por su principal factor externo desencadenante, la exposición solar. En los últimos años se ha producido un cambio de modelo de estudio de esta relación, confiriendo diferentes grados de implicación en el desarrollo de cáncer de piel a los distintos patrones de exposición solar.

El objetivo del estudio es definir las diferentes características clínico-patológicas, patrones de exposición solar y fotoenvejecimiento de los tres principales cánceres cutáneos: el carcinoma espinocelular, basocelular y melanoma. Esto nos permite establecer comparaciones entre ellos que determinen la relación que presentan dichos tumores con la exposición solar y los procesos de envejecimiento cutáneo.

El estudio consta de 186 pacientes diagnosticados de cáncer de piel, 50 carcinomas espinocelulares, 85 carcinomas basocelulares y 51 melanomas. La recogida de datos se llevó a cabo mediante la utilización de un protocolo validado sobre exposición solar y la exploración física. Con el primero se recogieron principalmente las variables de exposición (crónica, intermitente, aguda y durante actividades recreativas al aire libre) y de fotoprotección (utilización de medidas fotoprotectoras físicas o químicas); mientras que con la exploración física se estudiaron las variables relacionadas con el fotoenvejecimiento (daño actínico, patrón de arrugas periorcarias y submentoniana, y clasificación de Glogau del fotoenvejecimiento).

Nuestros resultados muestran que el carcinoma espinocelular se asocia con una exposición solar crónica elevada (> 50.000 horas), todos los signos de daño actínico, los escalones más altos de las clasificaciones del fotoenvejecimiento y la piel más envejecida de lo esperado para su edad. Ocurre en profesiones fotoexpuestas, se localiza en cabeza y cuello, y en edades superiores a los otros tipos tumorales. La exposición solar intermitente y las quemaduras solares no intervienen en su desarrollo.

El melanoma se asocia con una exposición solar intermitente elevada en la infancia y adolescencia (> 1.000 horas), en adultos con exposiciones en periodos de máxima intensidad solar a partir de las 2.000 horas, exposición solar crónica escasa (< 10.000 horas) y con el patrón de exposición durante actividades al aire libre (> 10.000 horas), así como con las quemaduras solares, independientemente de la edad en que se produjeron. Existe asociación con la ausencia de daño actínico, situándose los pacientes en los escalones más bajos de las clasificaciones del fotoenvejecimiento.

Por último, el carcinoma basocelular se asocia con un nivel de exposición solar crónica intermedio entre el melanoma y el carcinoma espinocelular; con la exposición solar intermitente, a partir de las 2.000 horas de exposición, recibida por encima de los 20 años, entre las 10 y las 17 horas; coincidiendo su localización con la de las quemaduras solares sufridas. Se localiza en áreas de exposición solar crónica (cabeza y cuello) y en el grupo de edad intermedio de los otros tipos tumorales.

En conclusión, observamos las diferencias en el perfil solar de los tres principales cánceres cutáneos. Mientras el carcinoma espinocelular es un tumor muy relacionado con el fotoenvejecimiento y la exposición solar acumulada progresivamente a lo largo de la vida, el melanoma apenas se ve influenciado por estos factores y sí por exposiciones solares intensas en cortos periodos de tiempo. En cambio, el carcinoma basocelular presenta un comportamiento dual, que comparte características de los dos anteriores.

ABSTRACT

Skin cancer and aging, in addition to sharing similar etiopathological mechanisms, are two closely related processes with respect to their main external triggered factor, sun exposure. Last years, the model of studying this relationship has changed due to different involvement of sun exposure patterns in skin cancer development.

The objective of this study is to define the clinicopathological features, sun exposure patterns and photoaging of the three main skin cancers: squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma and melanoma. It can be useful to compare this tumours, their solar exposure and skin aging, and to establish the relationship between them.

We have studied 186 patients with skin cancer, 50 squamous cell carcinoma, 85 basal cell carcinoma and 51 melanomas. We used a validated questionnaire about sun exposure and we made a physical exam to collect all the information. With the first one were achieved the exposure variables (chronic, intermittent, acute and exposure during leisure activities outdoor) and about photoprotection (use of chemical or physical photoprotection measures); while with physical exam we studied the related variables with photoaging (actinic damage, periocular wrinkles and submentonian patterns, and glogau's classification of photoaging).

Our results show that squamous cell carcinoma is related to high chronic sun exposure (> 50.000 hours), all signs of actinic damage, highest positions in photoaging classifications and the skin is more aged than expected for the age of patients. It appears in outdoor professions, located in head and neck, and it develops in older people than other tumors. Inttermitent sun exposure and burns are not related to this skin cancer.

Melanoma is related to high intermittent sun exposure during childhood and adolescence (> 1.000 horas), in adults with exposures during maximum solar intensity time periods from 2.000 hours, low levels of chronic sun exposure (< 10.000 horas), as well as sun exposure pattern during leisure activities outdoor (> 10.000 horas) and burns, regardless of the age. We detect no relation with actinic damage and this tumor is located in lowest positions in photoaging classifications.

Finally, basal cell carcinoma is related to a middle level of chronic sun exposure between melanoma and squamous cell carcinoma. With intermittent sun exposure it appears from 2.000 hours, received between 10 am and 17 pm and above 20 years; and its location is related to burns anatomic regions. Basal cell carcinoma is located in chronic sun exposure areas (head and neck) and in the middle age between the other tumors.

In conclusion, we have observed the differences in sun features between the three main skin cancers. While squamous cell carcinoma is a tumor related to photoaging and cumulative sun exposure during life, melanoma is hardly influenced for this factors, but it is related to intense sun exposure in a short term. Instead, basal cell carcinoma has dual behaviour, sharing features with two others.

II.- INTRODUCCIÓN



Aunque en la naturaleza y en la industria existen numerosos agentes carcinógenos cutáneos demostrados experimentalmente (Gómez y Vicente, 1988; Gómez et al, 2009), es la radiación ultravioleta (radiación UV) la más conocida, estudiada e importante de todos ellos.

La radiación UV solar interviene en el correcto funcionamiento del organismo. Su interacción con la piel afecta a diversos procesos fisiológicos como: la estimulación de sistema inmunológico, disminución de los síntomas depresivos por aumento de los niveles de serotonina y endorfinas, mejoría de la calidad del sueño por aumento de los niveles de melatonina en las horas sin luz, e incluso favorece la vida sexual por aumento de los niveles de testosterona (Juzeniene y Moan, 2012). Aunque la más importante corresponde al metabolismo y activación de la vitamina D, que interviene en procesos tan dispares como la regulación ósea, estabilidad lipídica y glucémica, disminución del riesgo cardiovascular y confiere cierta protección frente a algunos cánceres, como el de colon, mama, etc. (El Fakhri et al, 2014).

No obstante, la exposición a radiación UV también tiene efectos negativos sobre la salud, principalmente por su capacidad carcinogénica cutánea, siendo un "carcinógeno completo" al actuar como iniciador y como promotor tumoral (D´orazio et al, 2013).

La relación existente entre la exposición solar y el cáncer de piel comenzó a describirse a finales del siglo XIX, basada en la observación de un mayor número de cánceres de piel en individuos con importante exposición solar y en las localizaciones más fotoexpuestas. Pero dicha asociación, no va a quedar definitivamente establecida hasta la publicación de los estudios de la International Agency for Research on Cancer en 1992 (International Agency for Research on Cancer, 1992), que en 1969 inició un programa de evaluación y divulgación de sustancias carcinogénicas para el ser humano. En 1992 estableció que la exposición solar y la radiación UV artificial emitida por

dispositivos con fines médicos o cosméticos es capaz de producir cáncer de piel en el ser humano.

Una vez descritos los mecanismos por los que la radiación UV es capaz de producir cáncer de piel, las investigaciones de los últimos años se han centrado en el estudio de la intervención de cada una de las diferentes formas de exposición, o "patrones de exposición solar", en la génesis de las principales neoplasias cutáneas (Buendía et al, 2002). De modo que, alguno de dichos patrones de exposición pueden actuar como factor protector frente a un tipo de cáncer de piel y, por el contrario, influir negativamente en la aparición de otros. No obstante, en muchas ocasiones se presentan conclusiones diferentes e incluso contradictorias entre sí. De ahí, el interés de llevar a cabo nuevos estudios epidemiológicos, como el que presentamos, que aporten información sobre el cáncer de piel y su principal factor de riesgo.

Los principales patrones de exposición solar son: la exposición solar crónica, la intermitente y la aguda. La primera es la que acumula un mayor número de horas, es constante y se relaciona con la ocupación laboral a lo largo de la vida del individuo. La exposición intermitente hace referencia a la que recibimos tan sólo en determinados momentos del año, generalmente durante el periodo vacacional y de forma más intensa. Por último, la exposición aguda es aquella que se recibe en un momento concreto, de forma intensa y su manifestación clínica es la quemadura solar (Gandini et al, 2005). Aunque menos estudiado, se considera también un cuarto patrón de exposición que es el recibido durante el desarrollo de actividades de ocio o deportes al aire libre. Éste, comparte características tanto con la exposición crónica como intermitente, pero acumulando un menor número de horas y recibiendo una menor intensidad de radiación durante los periodos de exposición (Rosso et al, 1996).

Otro elemento fundamental que participa de forma indirecta en la génesis del cáncer de piel es el fotoenvejecimiento. Se caracteriza por un

envejecimiento prematuro, producido principalmente por la exposición solar acumulada a lo largo de la vida del individuo. Este fenómeno se añade al propio proceso de envejecimiento intrínseco del organismo y comporta una serie de cambios fisiológicos, morfológicos y estructurales en la piel. El carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y el melanoma participan de forma diferente en los procesos de fotoenvejecimiento cutáneo. En alguno de ellos, sobre todo en el carcinoma espinocelular, las lesiones producidas durante el fotoenvejecimiento pueden actuar como precursoras del propio tumor, mientras que para el resto ser tan sólo un indicador del tipo de exposición solar recibida por el individuo. Por esto motivo, el análisis y la comparación entre los tres grupos de cáncer de piel aportan información sobre la patogenia y sus factores etiológicos desencadenantes.

La finalidad primordial en cualquier modelo de cáncer es su prevención, incluso por encima del desarrollo de nuevas terapias. En el caso del cáncer de piel la medida preventiva fundamental consiste en evitar la exposición solar prolongada y la recibida por la utilización de cabinas de bronceado. La segunda hace referencia a la aplicación de filtros solares, uso de prendas de ropa u otros objetos que disminuyan la radiación recibida en el caso de que no se pueda evitar la fotoexposición (Zell y Meyskens, 2008). Como se puede observar, los modelos preventivos actuales, hacen referencia a evitar la exposición solar como factor de riesgo único para el desarrollo de cualquier tipo de cáncer de piel. En cambio, si se acepta que la forma de recibir dicha exposición participa de forma diferente en el desarrollo de los distintos grupos de neoplasias cutáneas, es necesario profundizar en el estudio de cada uno de los patrones de exposición para ofrecer un consejo individualizado a los pacientes y realizar una prevención aun más eficaz.

III.- ANTECEDENTES



1.- RADIACIÓN ULTRAVIOLETA



1.1.- PROPIEDADES FÍSICAS

El sol es una fuente de energía natural capaz de emitir radiación electromagnética (radiación EM). Arbitrariamente, se divide en diferentes segmentos al espectro de radiación EM que la compone. Esta división artefacta se lleva a cabo atendiendo a distintos criterios físicos y biológicos o a las fuentes de energía que las originan (figura 1).

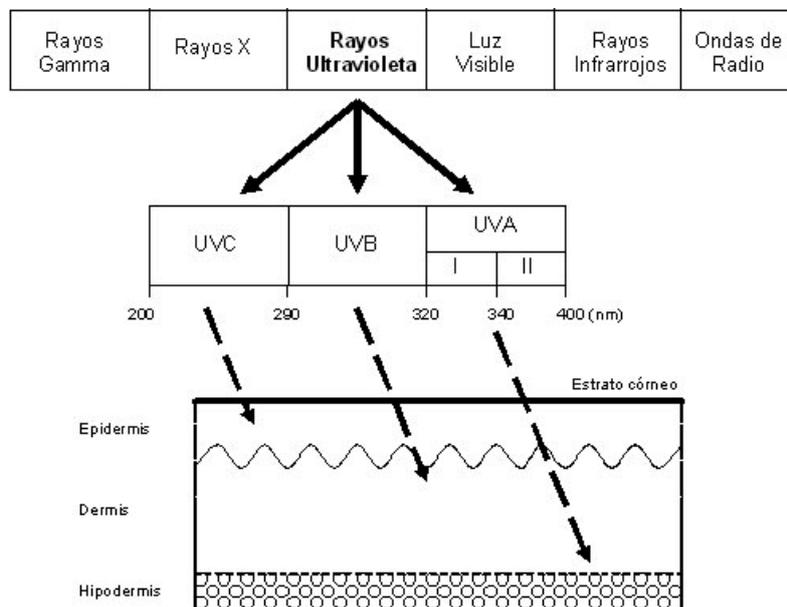


Figura 1.- Espectro electromagnético de la luz solar. Penetración de la radiación UV en la piel.

Los fotones que componen la radiación EM viajan a través del medio emitiendo campos eléctricos y magnéticos. Este movimiento de los fotones u onda electromagnética (OEM) queda determinado por una serie de características físicas que le confieren propiedades particulares a cada una de ellas (Kochevar et al, 2009).

Las **características principales que definen a una OEM** son (figura 2):

- ✓ *Frecuencia (c)*: número de oscilaciones de la OEM por unidad de tiempo.
- ✓ *Longitud de onda (λ)*: distancia entre dos valles o crestas de la OEM
- ✓ *Velocidad (v)*: es constante para todo el espectro electromagnético solar y tiene un valor de 299792 kms^{-1}

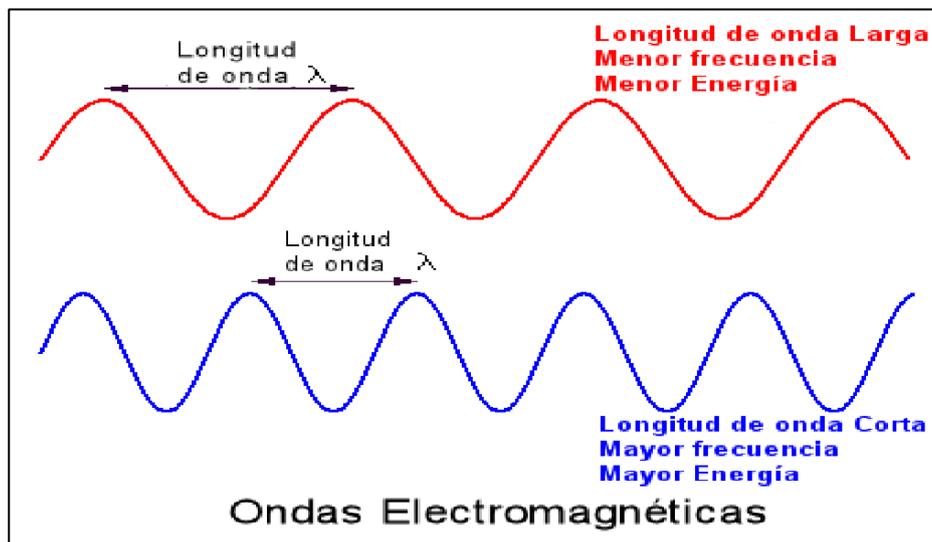


Figura 2.- Características principales de las OEM.

Los tres parámetros que definen a las OEM quedan reflejados en la siguiente ecuación:

$$v = c/\lambda$$

De esta forma, se observa como la frecuencia y longitud de onda de una OEM son inversamente proporcionales. Por lo tanto, radiaciones electromagnéticas de alta frecuencia presentan longitudes de onda cortas.

Otro factor importante de una radiación EM es la energía (E) que transportan sus fotones y que en este caso es la que interactuará con la piel

cuando atraviese los filtros naturales y la alcance. Esta energía se define mediante la ley de Planck:

$$E = hc/\lambda$$

La h corresponde a la constante de Planck (6.626×10^{-34} J/s). De esta ecuación extraemos que la energía que transporta y posteriormente transfiere una radiación EM es directamente proporcional a su frecuencia e inversamente proporcional a su longitud de onda. Dentro del espectro de ondas que forma la radiación EM emitida por el sol, las radiaciones de longitud de onda corta y alta frecuencia serán las más energéticas y por tanto las más dañinas para la piel del ser humano (figura 2).

No toda la radiación que emite el sol es capaz de alcanzar la superficie terrestre. La que recibimos está compuesta en un 56 % por radiación infrarroja (IR), un 39 % por radiación visible (radiación VIS) y un 5 % por radiación UV.

La radiación UV fue descrita por primera vez por Johann Wilhelm Ritter en 1801 y dentro del espectro electromagnético de la radiación solar se encuentra entre los rayos X y la región visible. Interviene en funciones vitales para los seres vivos de nuestro planeta y, según su longitud de onda, podemos dividirla en UVC (200-290 nm), UVB (290-320 nm) y UVA (320-400 nm). Dado que las propiedades físicas y efectos biológicos de la radiación UVA varían en función de que su longitud de onda se aproxime más o menos a la de la UVB, de forma arbitraria se ha dividido a su vez en UVA II o de onda corta (320-340 nm), y UVA I o de onda larga (340-400 nm) (Edlich et al, 2004; Raurich, 2004) (figura 1).

Existen una serie de **factores que influyen en la irradiancia** de radiación UV que recibimos en la superficie terrestre (Bejarano, 2010):

Antecedentes

- ✓ **Radiación solar extraterrestre:** depende de diversos parámetros como la constante solar, variación de la radiación solar extraterrestre y la distribución espectral.
- ✓ **Ángulo cenital solar:** es el ángulo formado entre la dirección aparente del sol con la vertical en un punto de la superficie terrestre. Depende de varios factores como la hora del día, latitud y estación del año.
- ✓ **Dispersión de Rayleigh:** se produce por la interacción de los fotones con partículas de tamaño similar a su longitud de onda. Esta interacción provoca la dispersión en otras direcciones de una parte de la radiación que se dirige a la superficie terrestre. En la atmósfera, las partículas responsables de esta dispersión pueden ser moléculas de gases, gotas de lluvia, granizo, etc.
- ✓ **Capa de ozono:** junto con el ángulo cenital, la columna de ozono de la atmósfera es el principal factor atenuante de la radiación UV.
- ✓ **Nubosidad:** las gotas de agua y los cristales de hielo que conforman las nubes son responsables de fenómenos de reflexión cuando intentan ser atravesadas por la radiación UV.
- ✓ **Albedo superficial:** es otra forma de radiación reflejada hacia el espacio pero esta vez tras incidir sobre la superficie terrestre (hierba, tierra, agua). Normalmente no supone más del 10 % del total.
- ✓ **Altitud:** como es obvio, a mayor altitud, menor es la columna de ozono, partículas, nubes y otros factores atenuantes de radiación UV que tiene que atravesar, y por lo tanto menor será su

Antecedentes

absorción y dispersión. Se estima que por cada kilómetro de ascenso la irradiancia aumenta entre un 5 y 10 %.

- ✓ **Aerosoles y gases contaminantes:** en la mayor parte de las ocasiones estos componentes se encuentran en la parte más baja de la troposfera y se asocian con la contaminación. La magnitud de la atenuación depende de la concentración de los mismos.

Todas estas barreras naturales descritas impiden que alcance la superficie terrestre la práctica totalidad de la radiación UVC y la mayor parte de la radiación UVB. De esta forma, más del 95 % de la radiación UV que llega a la piel pertenece al espectro de la radiación UVA (Raurich, 2004) (figura 3).

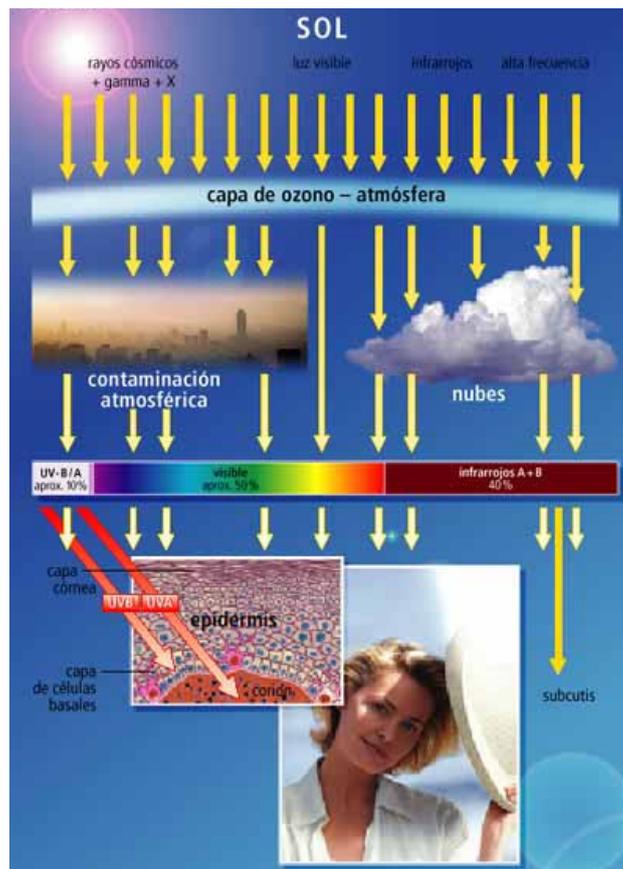


Figura 3.- Barreras naturales frente a la radiación UV.

La cantidad de radiación UV que alcanza la superficie terrestre no es constante. Varía de forma paralela a lo largo del día de la misma forma que lo hacen los factores que pueden atenuarla. Por este motivo es de gran interés la introducción de un instrumento de medida que la cuantifique de forma regular. A este factor se le conoce como índice ultravioleta (índice UV).

El **índice UV** es un indicador que se define como la cantidad de radiación solar con acción eritemática, es decir, capaz de producir una respuesta lesiva cutánea. Se obtiene a partir de mediciones de las radiaciones UVA, UVB y de la irradiancia solar normalizada por el espectro de acción para la aparición de eritema en piel humana (Aguilera et al, 2004).

El índice UV es un instrumento importante de información y concienciación social frente a los efectos dañinos de la exposición solar. Su valor mínimo es 0 y no presenta un límite superior. Cuanto mayor sea el valor, mayor será la exposición a radiación UV y los daños que se pueden producir en nuestra piel durante ese periodo de tiempo. Este índice está dirigido a la población general, pero con especial atención a aquellas personas más vulnerables, como puedan ser niños o individuos con fototipos bajos. De la misma manera, se difunde más en temporadas donde la radiación UV es mayor y se realizan exposiciones más prolongadas, como es el verano. En España es el Instituto Nacional de Meteorología el encargado de difundir esta información a diario, aunque existen incluso aplicaciones para dispositivos móviles que presentan el índice UV previsto para el día y desglosado por franjas horarias (UV España, Ultraviolet Index Free, etc.).

Los *valores generales del índice UV* y las recomendaciones que realiza la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2003) quedan recogidas en la figura 4.



Figura 4.- Recomendaciones de fotoprotección en función del índice UV (OMS, 2003).

El poder energético de una radiación es inversamente proporcional a su longitud de onda, por lo que dentro del espectro electromagnético de la radiación solar, la radiación UV sería la más energética que alcanza nuestra piel, por encima de la luz visible y la radiación infrarroja; de ahí su gran importancia desde el punto de vista dermatológico (Edlich et al, 2004; Raurich, 2004).

1.2.- EFECTOS BIOLÓGICOS SOBRE LA PIEL

La piel cumple una función fundamental como barrera frente a este tipo de radiaciones, siendo la penetrancia de las mismas diferente según su longitud de onda. La radiación UVC sólo es capaz de penetrar hasta las capas más superficiales de la epidermis; la radiación UVB alcanza todas las capas de la epidermis, e incluso su fracción de mayor longitud de onda profundiza hasta dermis superficial; mientras que la radiación UVA penetra todo el espesor de la dermis (Bologna et al, 2004; Raurich, 2004) (figura 1). Este fenómeno refleja que cada una de ellas actúa a un nivel diferente en la piel, por lo que intervendrán de forma diferente en la patología cutánea fotoinducida o fotoagravada.

Los **cromóforos**, son unas moléculas que se encuentran en la piel, bien ADN, melanina u otras proteínas, cuya función es absorber la energía procedente de la radiación UV.

De la interacción de dicha energía con el cromóforo se pueden producir cuatro tipos de **efectos biológicos**:

- ✓ **Efecto fotoquímico**: la energía que absorbe el cromóforo da lugar a una reacción química o una modificación de la estructura del mismo. Este fenómeno se produce de forma natural en la naturaleza, como ocurre con el proceso de la fotosíntesis, o de forma artificial en algunos tratamientos dermatológicos como la terapia fotodinámica para el tratamiento del cáncer de piel. También es la base de la iniciación del proceso de carcinogénesis inducido por la radiación UV.
- ✓ **Efecto fototérmico**: La energía absorbida se transforma en calor. Si el aumento de temperatura es superior al que puede soportar el cromóforo, éste se destruirá. En cambio, si es una temperatura subletal, se puede producir una modificación en su estructura o función.
- ✓ **Efecto fotomecánico**: suele producirse cuando la radiación electromagnética se administra en forma de pulsos de gran intensidad y suele conducir a la destrucción molecular del tejido afectado.
- ✓ **Fluorescencia**: en este caso la radiación absorbida es emitida nuevamente en forma de luz, pero en la mayoría de casos con una longitud de onda diferente a la absorbida.

Se podría pensar que los efectos en la piel de la absorción de la radiación UV no pueden ser más profundos que su propia longitud de onda. No obstante,

la energía no sólo puede modificar el cromóforo sobre el que actúa, sino que puede transmitirse desde éste a otras moléculas adyacentes. Este fenómeno explicaría cómo los efectos de una determinada radiación pueden ser más profundos que su propia longitud de onda.

En la actualidad parece claro que el cromóforo sobre el que actúa la radiación UVB es el ADN celular. Aunque todavía no se conoce con exactitud cuál es la molécula diana para la radiación UVA se piensa que actúa induciendo la expresión de P53, frenando el ciclo celular (Raurich, 2004; Hussein, 2005).

Los **efectos de la radiación UV** sobre la piel los podemos dividir según su momento de aparición (Swindells y Rhodes, 2004).

✓ *Efectos a corto plazo*

- Eritema
- Bronceado

✓ *Efectos a largo plazo*

- Fotoenvejecimiento
- Fotocarcinogénesis

La capacidad de cada tipo de radiación UV de producir estos efectos es diferente, aunque ambos pueden desencadenarlos. El eritema solar se desarrolla principalmente con longitudes de onda pequeñas, por lo que la radiación UVB es mucho más eritematógena que la UVA. Los mecanismos de producción del bronceado son también diferentes; mientras que la radiación UVA tan solo produce redistribución y oxidación de la melanina existente, la radiación UVB da lugar a un aumento en el número de melanocitos, de sus arborizaciones dendríticas, síntesis de melanina y transferencia de melanosomas (Balawwy et al, 2003; Bologna et al, 2004; Swindells y Rhodes, 2004;).

El fotoenvejecimiento cutáneo se ha atribuido clásicamente a la radiación UVA, y la fotocarcinogénesis a la radiación UVB, debido a que la primera alcanzaría la dermis, seno de la degeneración actínica cutánea, mientras que la segunda penetraría sólo en la epidermis, donde se encuentran las células sobre las que se producen la mayoría de neoplasias cutáneas. En cualquier caso, las últimas investigaciones afirman que los dos tipos de radiación pueden provocar ambos efectos cutáneos (Westerdhal, 2000; De Grujil, 2002; Persson et al, 2002).

Los **cambios moleculares e inmunológicos** producidos por la radiación UV sobre la piel también se pueden clasificar en inmediatos y tardíos:

- ✓ *Efectos citopáticos inmediatos*
 - Actúa sobre el ADN celular inhibiendo el proceso de mitosis.
 - Inhibición de la proliferación queratinocítica.

- ✓ *Efectos inmunológicos retardados*
 - Inmunosupresión local: disminución de las células de Langerhans, efecto sobre expresión de citocinas y moléculas de adhesión.
 - Modulación de la respuesta Th1 hacia Th2.
 - Disregulación de la respuesta Th17.
 - Apoptosis de linfocitos T de la piel.

Como queda reflejado, la radiación UV es capaz de ser tanto promotora de los procesos de carcinogénesis cutánea, como de producir un efecto inmunosupresor, antiinflamatorio y antiproliferativo cutáneo.

2.- FOTOCARCINOGENÉISIS



2.1.- PROCESO DE LA FOTOCARCINOGENÉISIS

La radiación UV es capaz de generar múltiples mutaciones en los genes involucrados en la iniciación, promoción y progresión de las principales neoplasias cutáneas: carcinoma espinocelular, basocelular y melanoma. Estas mutaciones, si no consiguen ser reparadas por los mecanismos fisiológicos celulares, pueden dar lugar al crecimiento incontrolado de queratinocitos y melanocitos, base de cualquier tipo de cáncer de piel.

La radiación ultravioleta, a través de la energía de sus fotones, es capaz de excitar y provocar mutaciones en las moléculas de ADN de las células de la piel, dando lugar a fotoproductos de ADN. Los principales fotoproductos provocados por este tipo de radiación son los dímeros de pirimidina, es decir, la unión covalente de dos pirimidinas adyacentes de una molécula de ADN. Los principales dímeros de pirimidina son los dímeros ciclobutano y los fotoproductos 6-4 pirimidina pirimidona (figura 5). Los primeros, son consecuencia de la formación de un anillo ciclobutano entre las posiciones C-5 y C-6 de dos pirimidinas adyacentes, siendo estos los más frecuentes, por encima de los fotoproductos 6-4. Esta mutación puede producirse por la unión de dos pirimidinas cualesquiera, aunque la más frecuente es la que se produce entre dos Timinas (T-T) de la cadena de ADN. Por el contrario, los fotoproductos 6-4 pirimidina pirimidona se forman por la unión covalente de la posición C-6 de una pirimidina y la C-4 de otra adyacente; en este caso la unión más frecuentemente encontrada es entre una Timina y una Citosina adyacente (unión T-C) (Budiyanto et al, 2002; Halliday et al, 2005; Hussein, 2005).

Todas estas mutaciones que se producen en el ADN de ciertos oncogenes y genes supresores de tumores de las células cutáneas son tan características de la acción de la radiación ultravioleta y difieren tanto de las que se producen en otras neoplasias no cutáneas que se las conoce como mutaciones firma (Halliday et al, 2005). La longitud de onda más mutagénica

en este sentido corresponde a 300 nm, que se encuentra dentro del espectro de la radiación UVB (De Grujil, 2002).

No todas las mutaciones celulares por la acción de los fotones de la radiación UV se producen por este mecanismo directo de formación de fotoproductos, sino que también pueden hacerlo de una forma indirecta a través de la captación de esa energía por un cromóforo diferente del ADN celular. Este cromóforo una vez excitado, puede transmitirla secundariamente a una partícula de ADN adyacente dando lugar a la mutación, o puede generar especies de oxígeno reactivo que serían igualmente dañinas para el ADN (figura 5).

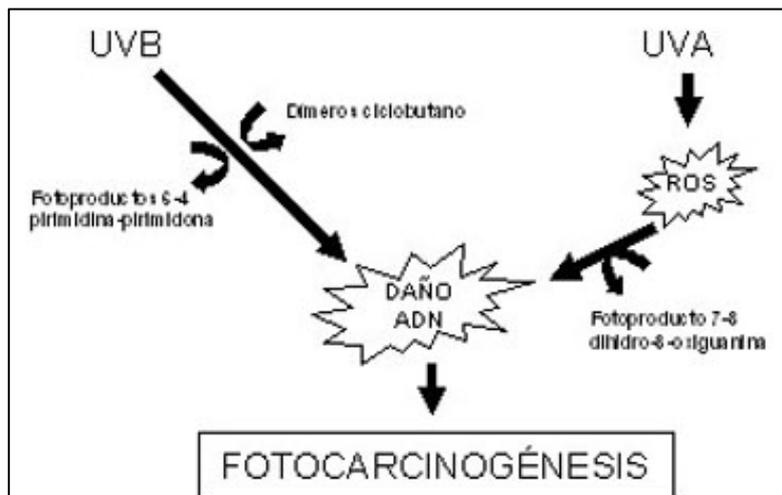


Figura 5.- Mecanismos directo (UVB) e indirecto (UVA) de fotocarcinogénesis cutánea.

Las principales especies de oxígeno reactivo son el oxígeno singlete, peróxido de hidrógeno y el radical superóxido. Estas sustancias tóxicas tienen cierta predilección por reaccionar con la base nitrogenada guanina de la cadena de ADN, dando lugar al fotoproducto mutagénico 7,8-dihidro-8-oxiguanina, que si no es reparado correctamente puede dar lugar al comienzo de la cascada de la carcinogénesis cutánea (Budyanto et al, 2002; Persson et al, 2002; Swindells y Rhodes, 2004; Halliday et al, 2005; Hussein, 2005).

Como comentamos anteriormente, la radiación UVB se ha considerado clásicamente como la causante de la fotocarcinogénesis, debido a su mayor poder energético y longitud de onda. Parece claro, que dicha radiación es la causante de las mutaciones producidas de forma directa sobre el ADN, con la consiguiente formación de los dímeros de pirimidina. Por el contrario, son cada vez más los estudios que relacionan también la radiación UVA con los fenómenos de fotocarcinogénesis, ya que a pesar de que esta radiación no es lo suficientemente energética como para formar dichos dímeros de pirimidina, sí que es capaz de producir mutaciones sobre el ADN celular de forma indirecta a través de los radicales libres de oxígeno, que se generan al excitar un cromóforo diferente del ADN (Hussein, 2005) (figura 5).

2.2.- MECANISMOS CELULARES REPARADORES DEL DAÑO FOTOINDUCIDO

Los agentes que producen alteraciones en el ADN celular pueden tener diferentes orígenes. La acumulación de estas mutaciones en células somáticas es el origen de muchas neoplasias, entre ellas las cutáneas.

El ADN no es capaz de recambiarse, como sí ocurre con otras moléculas, ya que permanece intacto en las sucesivas divisiones celulares. Por ello, la estabilidad de la molécula se consigue mediante dos maquinarias. La primera es la fidelidad de la replicación y la segunda la reparación de daños.

Estos **mecanismos de reparación** se pueden clasificar en 5 grupos:

- ✓ *Reparación directa*
- ✓ *Reparación por escisión de nucleótidos (REN)*
- ✓ *Reparación por escisión de bases (REB)*
- ✓ *Reparación de apareamientos erróneos (mismatch)*

- ✓ *Sistemas de recuperación: reparación por recombinación y respuesta SOS*

Una vez producidas las alteraciones en el ADN celular por la radiación ultravioleta, las células de la piel utilizan principalmente los mecanismos de reparación por escisión de bases y de nucleótidos para evitar que se perpetúen dichas mutaciones y se inicie la cascada de la carcinogénesis. Ambas, se encargan de localizar la zona de ADN dañada, la escinden a nivel de sus nucleótidos o bases respectivamente, y completan el defecto resultante (figuras 6 y 7).

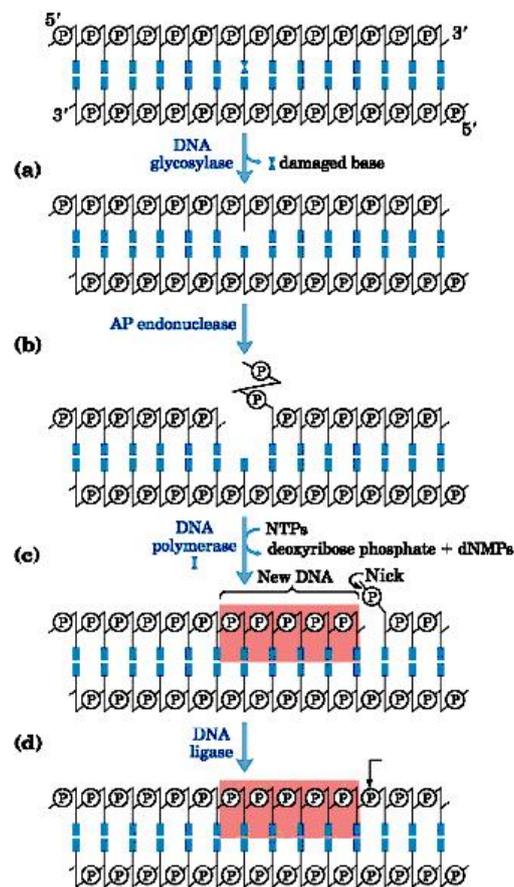


Figura 6.- Reparación del ADN por escisión de bases.

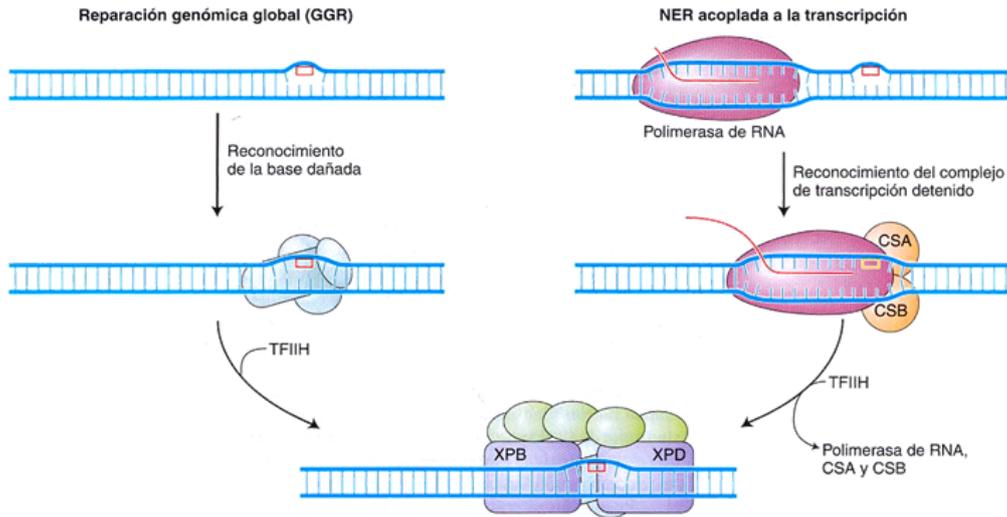


Figura 7.- Reparación del ADN por escisión de nucleótidos.

La función principal del sistema REN es reparar los dímeros de pirimidina, mientras que la del sistema REB es la de reparar el daño oxidativo del ADN (Demple y Harrison, 1994; Lindahl y Word, 1999).

Inicialmente se pensaba que ambos eran sistemas independientes, aunque recientes estudios han demostrado que en algunos procesos de reparación se superponen y que incluso el sistema REN es capaz de reparar ciertos daños oxidativos del ADN (Reardon et al, 1997). De esta forma, no se puede afirmar que el sistema REN se encargue exclusivamente del daño producido por la radiación UVB y el sistema REB de la que ocasiona la UVA.

2.3.- PRINCIPALES GENES IMPLICADOS EN LA FOTOCARCINOGENÉISIS

Dada la complejidad y extensión de este tema, en este apartado tan solo expondremos los principales genes implicados en fotocarcinogénesis de las neoplasias cutáneas objeto de nuestro estudio: el carcinoma basocelular, espinocelular y melanoma.

Antecedentes

En la biología molecular del cáncer de piel, intervienen multitud de genes y proteínas de control del ciclo celular, que debido al efecto de la radiación ultravioleta, otros agentes físico-químicos, o bien defectos genéticos familiares, pueden verse alterados y conducir a la iniciación y proliferación de la primera célula tumoral. En el caso de las neoplasias cutáneas más relevantes, las principales mutaciones que conducen a ellos, se producen en los genes supresores tumorales. Estos, controlan el ciclo celular, deteniéndolo y revisando el ADN antes de su replicación, para evitar que posibles anomalías genéticas se perpetúen en generaciones celulares posteriores.

Los genes implicados en el desarrollo del melanoma (tabla 1) y del cáncer de piel no melanoma (CPNM) (figura 8), se pueden considerar en función de su relevancia en la promoción de la neoplasia, es decir su *penetrancia*, o bien, en función de la frecuencia de aparición en el mismo, es decir su *prevalencia*.

MAYORES (alta penetrancia, baja frecuencia)	MENORES (baja penetrancia, alta frecuencia en población general)
CDKN2A	MC1R (melanocortin-1 receptor)
CD4	EGF (epidermal growth factor)
Loci en 1p36 y 9p21	VDR (vitamin D receptor)
	GSTM1 (glutathione S-transferasa M1)

Tabla 1.- Genes implicados en la génesis del melanoma (Avilés y Lázaro, 2006).

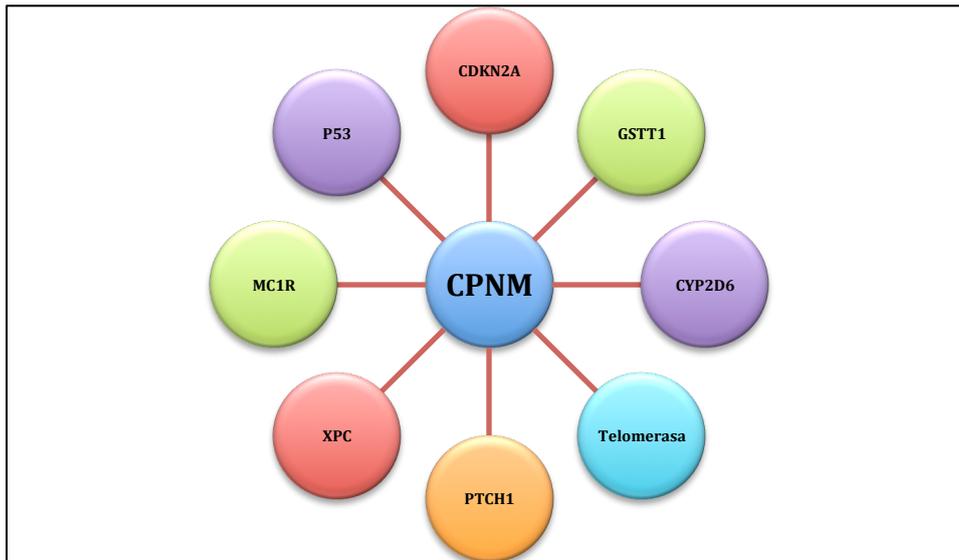


Figura 8.- Genes implicados en el CPNM (Madan et al, 2010).

De todos ellos, los tres genes más representativos son el *gen p53*, el *PTCH* y el *CDKN2A*. Estos tres genes son más específicos, aunque no exclusivos, del carcinoma espinocelular, basocelular y melanoma respectivamente.

Gen p53

El gen p53 se sitúa en el brazo largo del cromosoma 17 y su principal función es la de codificar la proteína p53 (Hussein, 2005) (figura 9). La alteración de este gen supresor tumoral está implicada en multitud de cánceres en humanos, siendo de vital trascendencia en el cáncer de piel, sobre todo en el carcinoma espinocelular (D´errico et al, 2000; De Grujil, 2002).

La **proteína p53** se encarga de activar a otra proteína, la p21, que es un importante inhibidor de la cinasas dependientes de ciclinas, necesarias para la progresión del ciclo celular. La mayor cantidad de proteína p53 se produce en la fase G1 del ciclo celular; de esta manera se consigue detener éste antes de que comience la fase de síntesis de ADN. En este momento se revisa la molécula de ADN en busca de errores producidos por la radiación UV, y se reparan por los mecanismos de la vía REN o REB antes mencionados. En el

caso de que no sea posible la reparación de dichos defectos, la proteína p53 induce la apoptosis celular, evitando de una forma u otra la replicación celular. Cabe mencionar la función de otra proteína implicada también en el control del ciclo celular, la mdm2, cuya unión a la p53 produce su degradación, impidiendo así una actividad incontrolada de esta última (Hussein, 2005).

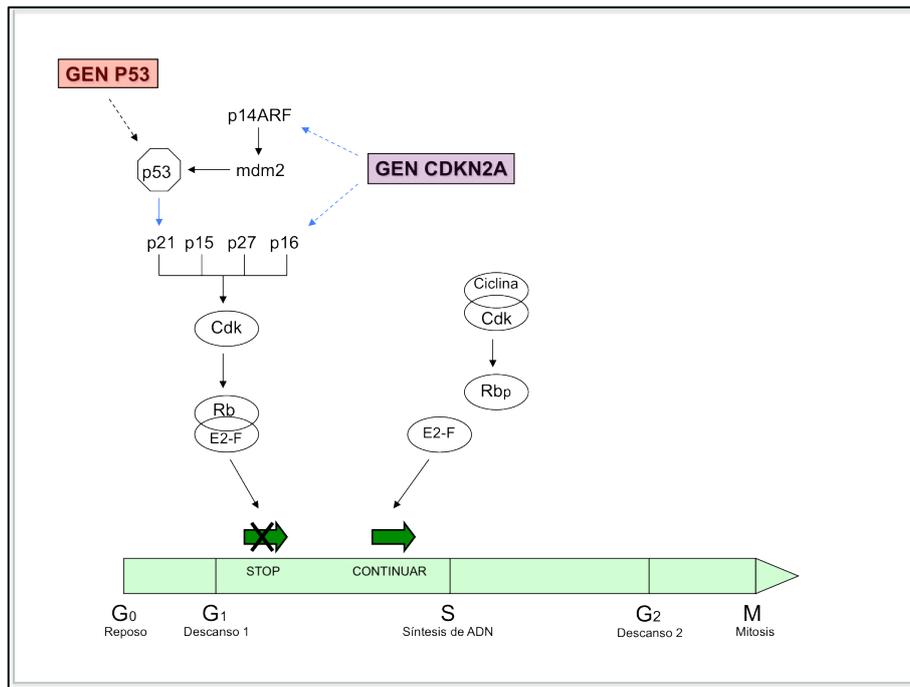


Figura 9.- Principales genes implicados en la fotocarcinogénesis (gen p53 y CDKN2A) y ciclo celular.

Gen PTCH

La vía más estudiada e importante en la génesis del carcinoma basocelular es la *vía Sonic Hedgehog* (erizo Sonic). El producto clave de esta vía es la proteína patched.

El gen PTCH es un gen supresor tumoral que se encuentra implicado en los casos de síndrome del carcinoma basocelular nevoide, pero también en carcinomas basocelulares aislados. Este gen se localiza en el brazo corto del cromosoma 9 (9q 22.3) y su producto proteico es la proteína patched (Hussein,

2005) (figura 10). Su función principal es el control de la proliferación y diferenciación celular.

La **proteína patched** se encuentra integrada en la membrana celular y de forma constitutiva unida a otro receptor de membrana conocido como Smoothened. En ausencia de un ligando específico, esta unión patched-smoothened impide que se inicie la proliferación celular. La activación de la vía por la presencia de un ligando inhibirá a patched, por lo que la proteína Smoothened quedará liberada para actuar de manera protooncogénica. Esta activación genera una serie de factores transcripcionales (proteínas GLI), que viajan del citoplasma al núcleo celular activando la transcripción genética (Marzuka y Book, 2015).

Como ocurría con el gen p53 son varias las investigaciones que documentan la capacidad de la radiación UV de producir mutaciones en el gen PTCH (Zhang et al, 2001; Tran et al, 2003; Tilli et al, 2005). Este fenómeno provocará que su producto protéico sea defectuoso y no pueda mantener la unión con el receptor smoothened, con la consiguiente activación y proliferación celular incontrolada. La hiperactivación de la vía se encuentra presente en un gran número de carcinomas basocelulares. No obstante, se considera una condición necesaria pero no suficiente.

Las mutaciones en el gen P53 son la segunda alteración genética más frecuente en los carcinomas basocelulares, presentándose en al menos el 50% de los casos. También se han detectado, aunque en menor medida, mutaciones del gen CDKN2A y en otros miembros de la familia del gen RAS (O´Toole et al, 2012).

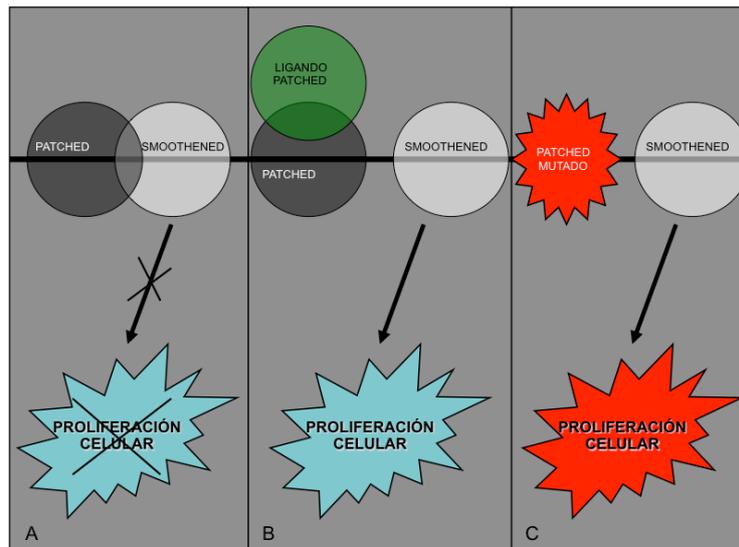


Figura 10.- Gen PTCH y fotocarcinogénesis. a) Proteína patched unida al receptor smoothened. b) Proteína patched en presencia de su ligando específico. C) Proteína patched anómala, incapaz de unirse al receptor smoothened.

Gen CDKN2A

Por último, el gen CDKN2A se localiza en el cromosoma 9p21. Este locus tiene la particularidad de transcribir dos proteínas de forma alternante, la **p16** y la **p14ARF** (Peris et al, 2004) (figura 9). Su función, al igual que ocurría con la p53, es la de detener el ciclo celular en fase G1 para reparar los posibles errores que se produzcan en el ADN. Ambas proteínas actúan mediante mecanismos diferentes aunque con una vía final común. La proteína p16 se expresa tan solo en la capa granulosa de la epidermis, tratándose de un potente inhibidor de las cinasas dependientes de ciclinas. De esta forma no se consigue la fosforilación de la proteína Rb, necesaria para la progresión del ciclo celular. Tiene un efecto similar a la proteína p21 de la vía anteriormente comentada del gen p53. En cambio, la proteína p14ARF detiene el ciclo celular a través de su unión con la proteína nuclear mdm2, impidiendo de esta forma la unión de ésta con la p53, lo que daría lugar a su degradación irreversible (De Grujil, 2002; Peris et al, 2004; Thompson et al, 2005).

En el melanoma es más frecuente la mutación de la proteína p16 que de la p14 (Avilés y Lázaro, 2006). La probabilidad de encontrar estas alteraciones genéticas en un paciente depende de los antecedentes familiares de melanoma, la presencia de melanoma primario múltiple y de la edad temprana al diagnóstico. Existe una clara relación entre el número de familiares con melanoma y el **porcentaje de pacientes con alteraciones genéticas** en el gen CDKN2A:

- 2 familiares: 5-15 %
- ≥ 3 familiares: 20-40 %
- ≥ 13 familiares: 100 %

La prevalencia de las mutaciones es diferente en los distintos continentes mientras que la penetrancia aumenta con la edad. Así, se sitúa entre un 15-50 % a los 50 años, ascendiendo al 70-90 % a los 80 años.

La mayoría de pacientes con melanoma no van a presentar estas alteraciones genéticas transmisibles. Dentro del grupo que las presentan, la más prevalente, 20-40 %, corresponden a gen CDKN2A. El 60 % se deben a otros genes desconocidos y aproximadamente el 1 % a otras mutaciones como CDK4, P14, etc (Aviles y Lázaro, 2006).

Investigaciones más recientes en el campo del melanoma destacan el papel de otros genes de menor penetrancia, como el *gen del receptor de la melanocortina 1 (MC1R)*, en el desarrollo de melanoma, sobre todo en pacientes y familias que ya presentan de base otras alteraciones genéticas, como la del CDKN2A. En este grupo poblacional se produce un mayor número de melanomas y aumenta la precocidad en el diagnóstico de los mismos (Fargnoli et al, 2010).

En definitiva, ninguna de las mutaciones de los genes expuestos es exclusiva de estos tres tipos de cáncer de piel. Éstas, pueden aparecer en

cualquiera de ellos e incluso pueden presentarse varias mutaciones en el seno del mismo tumor (Saridaki et al, 2003).

**3.- PATRONES DE EXPOSICIÓN SOLAR Y TIPOS DE CÁNCER
CUTÁNEO**



3.1.- PRINCIPALES PATRONES DE EXPOSICIÓN SOLAR

La incidencia de cáncer de piel ha aumentado de forma progresiva a lo largo de las últimas décadas. Muchas son las causas que explican este fenómeno, pero una de las más importantes es la modificación de hábitos de exposición solar a lo largo de los años (Hannuksela et al, 1999; Kaskel et al, 2001; Wassberg et al, 2001; Buendía et al, 2002; Diffey, 2004). Por tanto, es necesario investigar a fondo la verdadera asociación entre los diferentes patrones de exposición solar y el cáncer de piel.

La relación existente entre la exposición solar y el cáncer de piel se conoce desde hace más de un siglo. Pero dicha asociación, no va a quedar definitivamente establecida hasta los estudios de la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer durante los años 90 (International Agency for Research on Cancer, 1992).

Las primeras descripciones sobre la relación entre la exposición solar crónica y el cáncer de piel datan de 1894. No obstante, durante las siguientes décadas, la comunidad científica y la prensa en general, difundieron escasamente estos resultados, probablemente por el desconocimiento de la fisiopatología de la interacción entre la radiación UV y la piel (Albert y Ostheimer, 2002). En esta época, además, los mensajes enviados desde la propia comunidad científica eran contradictorios. Un claro ejemplo es una de las afirmaciones publicada en la revista Lancet en 1910, que rezaba "*un rostro bronceado es un buen indicador de salud*" (citado en Chang et al, 2014).

Durante las primeras décadas del siglo XX se fueron sucediendo estudios que relacionaban la exposición solar con el cáncer de piel. En 1907, el célebre dermatólogo francés William Dubreuilh describió el aumento de frecuencia de cáncer de piel en áreas fotoexpuestas en los recolectores de uva en Francia. Paralelamente, el dermatólogo americano Jame McCoy presentó sus conclusiones sobre la predilección de estos tumores por localizaciones como la

cara, el cuello y las manos. Pero no es hasta 1933 cuando se acuña el término "sunlight cancer" o cáncer por radiación solar para describir a este tipo de neoplasias (Zwick, 1933).

La tendencia actual de los estudios de investigación sobre epidemiología del cáncer de piel no consideran la exposición solar de forma global, sino que la clasifican en una serie de patrones de exposición que intervienen de forma diferente en la génesis de las principales neoplasias cutáneas (Buendía et al, 2002). Tanto es así, que en contra de lo que se ha pensado durante muchos años, algunas formas o patrones de exposición solar pueden actuar como factor protector frente a un tipo de cáncer de piel y, por el contrario, influir negativamente en la aparición de otros.

Los principales patrones de exposición solar incluyen la exposición solar crónica, la exposición solar intermitente y la exposición solar aguda. La manifestación clínica de esta última serían las quemaduras solares (figura 11).

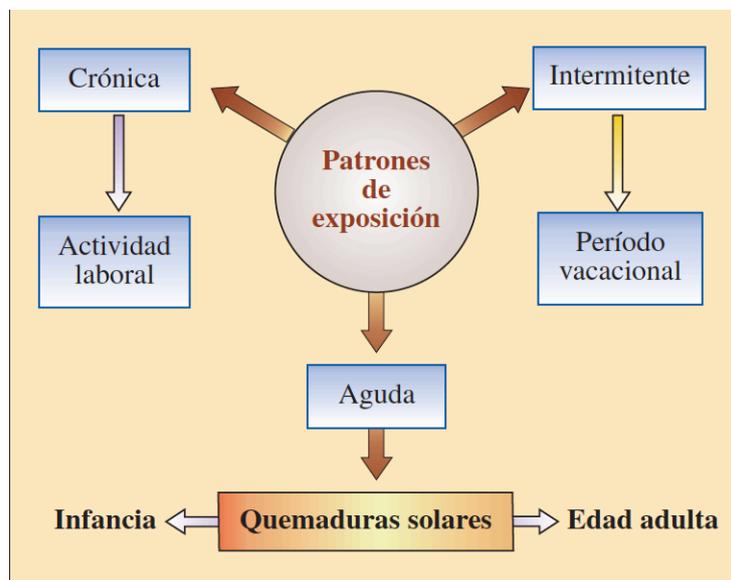


Figura 11.- Principales patrones de exposición solar relacionados con el cáncer de piel (Hernández-Gil et al, 2006).

La **exposición solar crónica** se define como la exposición a radiación ultravioleta de forma continuada a lo largo de los años. Se encuentra en íntima relación con el tipo de trabajo que desempeña el individuo y con las medidas de fotoprotección que utiliza (Kennedy et al, 2003; Gandini et al, 2005).

La **exposición solar intermitente** es aquella que se produce tan solo durante ciertos periodos del año, y es la más "social" de todas ellas. Ésta suele ser de mayor intensidad que la anterior y viene determinada por la radiación recibida durante los periodos de ocio o vacacionales (Rosso et al , 1996; Gandini et al, 2005). Se ha demostrado que este tipo de exposición puede ser la más perjudicial, ya que se produce sobre pieles "menos acostumbradas" a la radiación ultravioleta de forma continuada.

La **quemadura solar** se define como la reacción cutánea a una exposición solar aguda e intensa. Ésta puede presentarse como simple eritema, o bien con la aparición de edema, vesiculación, ampollas, etc. (Szigriszt, 2004; Gandini et al, 2005). Como hemos comentado anteriormente, la quemadura solar es la representación clínica de la exposición solar aguda. En la mayoría de los estudios sobre epidemiología del cáncer de piel se distingue entre las quemaduras producidas en la infancia y adolescencia, y las que aparecen posteriormente, ya que parecen no compartir la misma relevancia como factor de riesgo en la presentación de neoplasias cutáneas.

La principal dificultad que encuentran la mayoría de estudios estriba en el momento exacto de consideración de una quemadura como determinante para la producción de cáncer de piel. En términos estrictos, la quemadura solar, es la reacción cutánea en forma de eritema secundaria a una exposición solar aguda. Por lo tanto, en su definición no sólo interviene la intensidad de la exposición sino la susceptibilidad cutánea individual a la radiación UV. Muchos de los ensayos que las cuantifican no definen correctamente cual debe ser el grado de respuesta cutánea para considerarla en su estudio como quemadura solar. De todos ellos, la más completa es la que clasifica como quemaduras

solares graves a aquellas que son *dolorosas (painful)*, *descamativas (peeling)* o *ampollosas (blistering)* (Olsen et al, 2011). Para acotar aún más este concepto es aconsejable cuantificar la duración mínima de los efectos cutáneos de la quemadura solar, no debiendo ser inferior a 48 horas (Nagore et al, 2009).

Para disminuir la incidencia del cáncer de piel es necesario establecer modelos preventivos eficaces, y para ello es imprescindible conocer la epidemiología y los verdaderos factores causales para este tipo de neoplasias.

3.2.- HÁBITOS SOCIALES RELACIONADOS CON LA EXPOSICIÓN SOLAR

Los cambios producidos en los hábitos de exposición solar de las diferentes sociedades se deben a una amplia variedad de factores y se han ido produciendo desde finales del siglo XIX hasta nuestros días. Desde entonces, se ha pasado de no tener en consideración la necesidad de estar bronceados ("lo bello es lo blanco, lo pálido), a modificar nuestros hábitos sociales en busca de obtener un "*adecuado*" color de piel ("lo bello y saludable es lo moreno").

El inicio de todos estos cambios de comportamiento, se sitúa en la primera mitad del siglo XX, en la que se producen las primeras reducciones progresivas de la jornada laboral. Durante este periodo se consiguió una reducción de hasta un tercio de las horas de la jornada semanal. La primera consecuencia de este fenómeno fue un aumento de las horas libres de las familias, en este caso de ocio. En una sociedad de consumo, como la que vivimos, comenzaron a promocionarse diferentes actividades al aire libre, tanto en parques como en playas. Comenzaron a establecerse residencias y lugares de ocio en zonas costeras, con el consiguiente aumento de horas de exposición solar de la población general. En estos años, no sólo se produjo un cambio en la forma de gestionar el tiempo de ocio, sino que fue aumentando

progresivamente el número de personas que practicaban deportes al aire libre por placer, no de forma profesional (Giordano, 2003).

No sólo el mencionado aumento del tiempo libre, sino también los cambios socioculturales, históricos y médicos modificaron los cánones de belleza relacionados con la piel. Durante la primera mitad del siglo XX se inició la cultura del bronceado (Segrave, 2005). Inicialmente, una piel morena era un signo de trabajo, y en la mayoría de casos, de trabajos poco cualificados al aire libre. Durante esta época de revolución industrial cada vez más personas trabajan en fábricas y espacios cerrados, por lo que presentar una piel bronceada, ahora era signo de disfrutar de más tiempo libre y de ocio. En este momento, lucir una piel morena mostraba a los demás un nivel socioeconómico mayor, perdiendo ese carácter peyorativo inicial.

También la moda jugó un papel primordial en los cambios de hábitos de la sociedad frente al sol. Diseñadoras de modas tan influyentes como Coco Chanel promovieron el bronceado con afirmaciones como "la mujer debe estar morena" y "el bronceado dorado es el exponente de la sofisticación". Otras figuras de moda, en este caso del mundo del cine, también popularizaron el bronceado. Varias actrices de la época, como Úrsula Andrews, aparecían luciendo su piel bronceada. Estas escenas, en muchos casos revolucionarias, han quedado como imagen cultural de una época y como iconos de la historia del cine.

Gradualmente, el mundo de la moda fue introduciendo cambios en los trajes de baño, dejando al descubierto cada vez una mayor área de piel. Estos trajes, inicialmente casi completos, fueron eliminando segmentos dejando al descubierto las extremidades. El máximo exponente de este cambio fue la introducción del bikini, diseñado por primera vez en 1946 por Louis Reard y alcanzando un uso generalizado a partir de los años 60.

Cada vez son más los estudios epidemiológicos que analizan los comportamientos sociales en relación con la exposición solar. Se valoran de forma diferente, tanto si se producen en la infancia, adolescencia o en la edad adulta. También se analizan aquellas medidas encaminadas a protegernos de los efectos dañinos de la radiación UV, es decir, las medidas de fotoprotección.

La radiación solar que recibimos a lo largo de la vida no sigue un patrón lineal. Si consideramos a la población general, en las dos primeras décadas de vida, que incluyen momentos tan críticos como la infancia y adolescencia, el individuo ya ha recibido el 40-50 % del total que recibirá durante sus primeros 60 años (McBride, 2009). Este dato refleja claramente la importancia que tiene en la génesis del cáncer de piel, esta exposición solar tan temprana. Observamos cómo se produce una gran acumulación de radiación UV sobre una piel "inmadura" en un periodo muy corto de tiempo.

Los datos de los que disponemos actualmente difieren en función del grupo etario y de la población de estudio, aunque se pueden extraer una serie de conclusiones generales sobre los **hábitos de fotoexposición**.

En el trabajo de Gagliardi (Gagliardi et al, 2010) se estima que un 12,8 % de los adultos jóvenes, siendo un 57,5 % de ellos mujeres, presentan hábitos de exposición solar en busca del bronceado. 2/3 del total de esta población reconocen que lo hacen por motivos estéticos y de ocio. Tan solo un 10 % refiere que se trata de una exposición solar relacionada con su trabajo. Este tipo de exposición, en su mayoría, se realiza de forma natural, ya que sólo el 3,5 % del total la consigue a través de cabinas de bronceado. A pesar de estos datos, este grupo de población reconoce utilizar (83,9 %) protectores solares, aunque tan solo una cuarta parte de ellos lo hace de forma regular. Cabe destacar la consciencia con la que se lleva a cabo todas estas conductas, ya que más del 90 % de esta población reconoce la relación entre el cáncer de piel y la radiación UV.

Un claro ejemplo de la variabilidad de los hábitos de exposición solar en función de la población estudiada y sobre todo del grupo de edad estudiado se refleja claramente en el trabajo de Dusza, (Dusza et al, 2012), quien analiza estas conductas en el mismo grupo de población en dos momentos diferentes, separados tan solo tres años, pero en una etapa social del individuo tan importante como es el inicio de la adolescencia; estudiando su comportamiento frente al sol a los 10 y 13 años. En la mayoría de los casos, la conducta de fotoexposición de estos niños a los 10 años depende en gran medida de la actitud de los padres, mientras que a los 13 años observamos como ya el individuo es más autónomo en la toma de decisiones. Cabe destacar que en este breve espacio de tiempo se produce un cambio conductual consistente en una mayor predisposición a buscar el bronceado y aumentar la exposición solar, a la vez que disminuye un 50 % la utilización de fotoprotectores. En ambos grupos de edad se detecta que la mitad de esta población reconoce haber experimentado quemaduras solares durante los periodos estivales anteriores.

Otro factor muy importante en relación con los factores epidemiológicos de la población en su relación con el sol son las **quemaduras solares**. Éstas, suponen la máxima expresión de daño solar agudo y, por lo tanto, son las más perjudiciales para la piel.

Los datos que disponemos sobre quemaduras solares son consistentes entre los diferentes estudios (Bandi et al, 2010). Se estima que el 50 % de la población adulta ha experimentado una quemadura solar en los últimos doce meses. Este dato se incrementa al 65 % cuando se toma como referencia a una población algo más joven de adultos, entre 18 y 29 años.

El número de quemaduras a lo largo de la vida no depende sólo de la conducta frente al sol, sino en gran medida de su sensibilidad cutánea, en este caso el fototipo. El 11,4 % de los adultos reconoce haber sufrido tres o más quemaduras a lo largo de la vida. Esta proporción disminuye ligeramente en

individuos con fototipos más altos, pero en general el 57 % del total de la población ha experimentado alguna quemadura solar severa.

3.3.- MEDICIÓN DE LA EXPOSICIÓN SOLAR

Una de las principales dificultades en el estudio de la relación entre exposición a radiación UV y cáncer de piel es la de conseguir una medición objetiva y extrapolable de la exposición solar recibida por la población estudiada. La obtención de datos fiables y reproducibles para otras investigaciones supone un reto importante cuando se miden, en la mayoría de las ocasiones de forma indirecta, parámetros que hacen referencia a periodos de tiempo prolongados.

Para medir esta exposición solar y su relación con los diferentes tipos de cáncer de piel se utilizan las siguientes estrategias:

- ✓ *Cuestionarios de exposición solar*
- ✓ *Datos de agencias meteorológicas*
- ✓ *Métodos químicos*
- ✓ *Programas informáticos*
- ✓ *Métodos matemáticos*

Los más utilizados en la mayoría de estudios epidemiológicos son los **cuestionarios de exposición solar**. En estos cuestionarios se recogen una serie de preguntas sobre los hábitos de exposición solar. El principal problema es el posible sesgo de memoria de los entrevistados en relación con las horas de exposición solar correspondientes a un periodo de semanas, meses o años antes de la entrevista. Para minimizar estos posibles errores se utilizan cuestionarios validados en diferentes hospitales o universidades, ya contrastados en trabajos de investigación anteriores (Glanz et al, 2008).

Diversos trabajos han evaluado externamente la validez de los cuestionarios de exposición solar (Glanz et al, 2010). Para ello, se realiza una medición objetiva de la exposición solar de la población del estudio con parches de polisulfona. Este material es capaz de medir fiablemente la cantidad de radiación UV recibida en la zona del cuerpo donde esté colocado. Esta medición se compara con la exposición solar calculada mediante los cuestionarios de exposición solar durante el mismo periodo de tiempo y en el mismo grupo de individuos. Los resultados muestran claramente que no existen diferencias importantes entre la medición realizada de forma cuantitativa con los parches de polisulfona frente a la calculada mediante entrevista con el propio individuo. Esto permite confiar en este método retrospectivo de estudio, ya que el resto de mediciones son prospectivas y, en ocasiones, imposibles de realizar durante periodos largos de tiempo y sobre individuos de una población general.

Otra forma de calcular la exposición solar recibida por un individuo es a través de la información aportada por las **agencias meteorológicas**. Estas agencias disponen de radiomedidores de radiación UV que registran estos datos de forma continua. El más utilizado por la mayoría de los estudios es el de la Oficina Federal de Meteorología y Climatología MeteoSwiss, localizada en Payerne. Con esta información y recopilando datos individuales de exposición solar y en forma de jornada laboral conseguimos una información fiable de la cantidad de radiación UV recibida (Milon et al, 2014). Cabe destacar que con estas mediciones se enriquecen los datos en relación a la radiación UV recibida, pero persiste el posible sesgo de memoria de la población estudiada, ya que, de la misma manera que con los cuestionarios de exposición solar, es necesario conocer el número de horas que han estado expuestos los individuos, para conocer así el total de radiación UV recibida.

Se disponen también de **métodos químicos** para conocer la radiación UV recibida. Los más utilizados son unos dosímetros que contienen una fina película de polisulfona en su interior (Glanz et al, 2010). Esta película queda expuesta al exterior por un pequeño orificio menor de 1 cm a través del cual se

registrará la dosis de radiación UV recibida. Se trata de un método muy fiable. Su principal inconveniente es que se utilizan tan solo en investigación y durante un corto periodo de tiempo. No es un método útil para registros prolongados y por lo tanto tampoco para estimaciones de exposición solar crónica o durante periodos vacacionales. El segundo inconveniente radica en que la medición se realiza en un punto concreto del cuerpo del individuo, es decir, sólo en el lugar donde este colocado el dosímetro.

Existen también **programas informáticos** que permiten calcular la radiación UV recibida. Más que para obtener esta información, son muy útiles para reflejar las diferencias de dosimetría en las distintas áreas analizadas. El más conocido de los sistemas es el SimUVEx (Vernez et al, 2011). Este sistema utiliza un modelo de gráficos en tres dimensiones en los que se pueden calcular las dosis de radiación UV hasta en 45 regiones anatómicas diferentes. Para llevar a cabo estas mediciones es necesario conocer los niveles de radiación UV en el ambiente, que se obtienen en la mayoría de casos de estaciones meteorológicas. Este método ofrece la ventaja de estimar radiación UV en función de la localización analizada, ya que cuando nos exponemos al sol, no lo hacemos de forma homogénea, estando incluso algunas regiones anatómicas a la sombra. Por lo tanto, cuando se realizan los cálculos informáticos se debe introducir la posición corporal más habitual durante la jornada del individuo. El principal inconveniente de esta técnica es que obtiene los datos de radiación UV recibida de forma indirecta y que no es útil para hacer mediciones a medio y largo plazo.

Además, existen varios **modelos matemáticos** que intentan dilucidar la relación entre la exposición solar recibida y los diferentes tipos de cáncer de piel. Este tipo de cálculos, no miden las dosis de radiación UV recibidas sino su asociación con el melanoma, carcinoma basocelular y carcinoma espinocelular. El modelo matemático más conocido ha sido propuesto por el grupo de física y de biología de la universidad de Oslo (Moan et al, 2015). Proponen una fórmula

matemática, que la definen como "*The Power Law*". Dicha fórmula queda representada por la siguiente ecuación:

$$\ln \text{RTD} = A_b * \ln(\text{dosis } U_{\text{VERY}}) + \text{constante}$$

En esta fórmula intervienen factores como la densidad tumoral relativa (RTD), A_b (relación entre cáncer de piel esperado en función del incremento de exposición a radiación UV) y dosis de radiación UV recibida. El factor más importante de la fórmula y el que intenta asociar los principales tipos de cáncer de piel con los patrones de exposición solar es la RTD. Este parámetro es diferente en función de la localización anatómica y del tipo de cáncer de piel analizado. Por ejemplo, en el caso del carcinoma espinocelular la RTD es mayor en cabeza y cuello, mientras que en el melanoma lo es en el tronco. Esto nos indica que el primero presenta una mayor asociación matemática con una localización de exposición solar crónica, mientras que el segundo lo hace con una de tipo intermitente. Al igual que el resto de métodos, el cálculo de radiación UV recibida por los individuos del estudio se realiza de forma indirecta.

En definitiva, todo lo anterior conduce a considerar que el método más fiable para medir la exposición solar a medio y largo plazo es mediante la utilización de cuestionarios de exposición solar, aún con sus limitaciones.

3.4.- FOTOPROTECCIÓN

Tiene como objeto fundamental prevenir o disminuir el daño producido por la radiación UV. Para ello, se dispone de diferentes medidas (Gilaberte et al, 2003):

- ✓ **Fotoprotección intrínseca:** es la formada por las propias barreras que integran la piel. La primera de ellas es la capa cornea, pero también la activación de moléculas antioxidantes, mecanismos de reparación del ADN, producción de citocinas y sobre todo la presencia de melanina. Todos estos mecanismos suelen ser poco eficaces y por lo tanto insuficientes en personas con fototipo bajo. La melanina es el principal exponente de esta fotoprotección intrínseca. Se distribuye a través de las dendritas de los melanocitos en el espesor de la epidermis y es un cromóforo capaz de absorber eficazmente fotones con longitudes de onda de 305 y 365 nm.

- ✓ **Fotoprotección exógena** (tabla 2): en este grupo se recogen todas aquellas medidas que disminuyen el daño producido por la radiación UV pero que no forman parte de los propios mecanismos celulares (Gilaberte y González, 2010):
 - *Medidas físicas:* prendas de vestir, gafas o mantenerse a la sombra. La utilización de prendas como método de fotoprotección depende del color, tejido, tamaño y cobertura de la propia prenda. De igual manera, la búsqueda de zonas de sombra disminuirá la radiación UV recibida de forma directa, pero no la indirecta.

 - *Fotoprotectores solares:* con este término se define a aquellas sustancias, generalmente de aplicación tópica, que son capaces de absorber, reflejar o dispersar fotones de la región ultravioleta.

De este grupo, los más conocidos son los filtros solares de aplicación tópica. Idealmente, los fotoprotectores deberían proteger la piel frente a UVB como a UVA, ser capaces de atrapar radicales libres, poseer enzimas o

sustancias activas que estimulen los sistemas de reparación del ADN y ser tanto estables como seguros.

Atendiendo a su composición y al espectro de radiación UV que absorben, los **filtros solares** se clasifican en:

- ✓ *Fotoprotectores químicos u orgánicos:* elaborados con sustancias químicas de síntesis, generalmente compuestos aromáticos.
- ✓ *Fotoprotectores inorgánicos, pantallas minerales o físicas:* se componen de una serie de minerales entre los que se encuentra el titanio, zinc, mica, magnesio, etc. Realizan su función mediante la dispersión de la radiación UV cuando entran en contacto con ellos.
- ✓ *Fotoprotectores UVB:* Fueron los primeros en comercializarse y lo que alcanzan mayor factor de protección solar (FPS). Utilizan sustancias que son capaces de inactivar esta fracción de la radiación UV, como son el ácido paraaminobenzoico (PABA), sus ésteres, los cinamatos, los salicilatos y el octocrileno.
- ✓ *Fotoprotectores UVA:* suelen tener también acción fotoprotectora frente a UVB. Incluyen las benzofenonas, antralinas, avobenzona y el ácido tereftalideno-dialcanfor sulfónico (Meroxyl SX).

FOTOPROTECTORES TÓPICOS	FOTOPROTECTORES SOLARES
<ul style="list-style-type: none"> • Filtros químicos u orgánicos • Filtros físicos o inorgánicos • Antioxidantes <ul style="list-style-type: none"> ➢ Carotenoides ➢ Polifenoles <ul style="list-style-type: none"> ○ Flavonoides ○ Resveratrol ○ Ácidos hidroxicinámicos ○ Extracto de té verde ○ Extracto de Polypodium leucotomos ○ Extracto de granada ➢ Otros compuestos <ul style="list-style-type: none"> ○ Extracto de brócoli ○ Cafeína ○ Raíz de Polygonum multiflorum thumb • Reparadores del ADN <ul style="list-style-type: none"> ➢ Endonucleasa liposomada T4 ➢ Fotoliasa ➢ Enzima oxoguanina glicoxilasa (OGG1) ➢ Oligonucleótidos de timidina • Inhibidores de la ciclo-oxigenasa-2 (COX-2) • Quelantes del hierro • Osmolitos • Otros agentes <ul style="list-style-type: none"> ➢ Dihidroxiacetona ➢ Pitiriacitrin 	<ul style="list-style-type: none"> • Sustancias botánicas de la dieta <ul style="list-style-type: none"> ➢ Carotenoides ➢ Epigallocatequina-3-galato ➢ Flavonoides ➢ Extracto de Polypodium leucotomos ➢ Chocolate ➢ Cafeína • Grasas de la dieta <ul style="list-style-type: none"> ➢ Ácido eicosapentanoico ➢ Ácidos grasos omega-3 • Combinaciones antioxidantes <p>NUEVAS ESTRATEGIAS DE FOTOPROTECCIÓN</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estimulación de la melanogénesis <ul style="list-style-type: none"> ➢ Forskolín ➢ Análogos de la α-MSH

Tabla 2.- Medidas de fotoprotección exógena (Gilaberte y González, 2010).

En la población general la medida de fotoprotección más utilizada son los filtros solares tópicos. En los trabajos de Bandi (Bandi et al, 2010) con una población de estudio de 3.000 personas, se estimó que este porcentaje era del 41,4%. En relación a conductas que evitan la exposición solar, como buscar la sombra, utilizar prendas de ropa o parasoles se llevan a cabo con mayor frecuencia (40,2 %) que aquellas que pretenden reducir la exposición solar en aquellas horas consideradas como de mayor intensidad, entre las 10 de la mañana y las 4 de la tarde. Entre las diferentes prendas de ropa utilizadas como protección frente a la radiación UV se prefiere el uso de pantalones largos que sombreros o camisas de manga larga. En líneas generales, existe una conciencia social frente a la fotoprotección ya que, a pesar que el 31 % de los individuos no utilicen ninguna medida, el 69 % restante adopta simultáneamente varias conductas para protegerse de la radiación UV.

Existen diferencias significativas entre sexos en relación a los métodos empleados en la fotoprotección. Estas diferencias, aunque puedan parecer menores, son la causa de la variabilidad de localización y frecuencia de algunos cánceres de piel entre hombres y mujeres. El Centro de Control de Enfermedades de los Estados Unidos (U.S. Department of Health and Human Services, 2012) las recoge en la siguiente tabla (tabla 3).



Tabla 3.- Diferencias conductuales frente a la fotoprotección entre sexos (U.S. Department of Health and Human Services, 2012).

3.5.- LATITUD Y CÁNCER DE PIEL

Además de la exposición solar, intervienen otros factores en el desarrollo del cáncer de piel. La latitud del área geográfica de residencia modula de forma indirecta la intensidad de la radiación UV recibida.

La **latitud** es una unidad de localización geográfica que sigue el eje vertical terrestre y se mide en grados sexagesimales. Esta unidad queda

definida por el ángulo que forman tres puntos; que son el ecuador, el centro de la tierra y la localización del punto del que queremos conocer su latitud (figura 12).

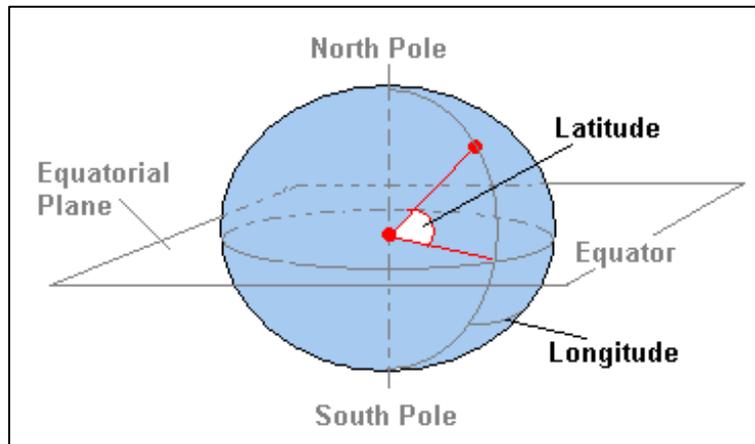


Figura 12.- Cálculo de la latitud en cualquier punto de la superficie terrestre.

Su rango varía entre 90° Sur a 90° Norte, pasando por 0° que corresponde al ecuador. El ángulo cenital que forma la radiación UV con la superficie terrestre es máximo en el ecuador, por lo que esta radiación llegará más concentrada a ese punto (figura 13). De esta manera, la irradiancia es mayor en latitudes próximas al ecuador y disminuye conforme se acerca a los polos.

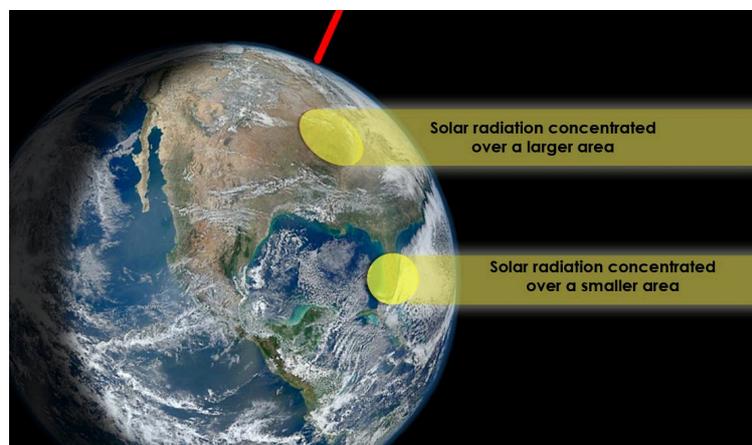


Figura 13.- Irradiancia de radiación UV en función de la latitud. (Florida Center of environmental studies (www.ces.fau.edu)).

La latitud supone por lo tanto un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de piel si se acompaña de conductas favorables a la exposición solar (Schmitt et al, 2011). Estas diferencias son evidentes incluso con pequeñas variaciones de latitud, como queda reflejado en un estudio sobre población noruega (Juzeniene et al, 2012), en el que se observan un mayor número de casos de melanoma en las regiones más meridionales del país.

Las **migraciones** a segmentos más próximos al ecuador también suponen un mayor riesgo para el desarrollo de cáncer de piel. En estos casos, la latitud no actúa como factor independiente, ya que el periodo de la vida en el que se produce la migración modula de forma diferente dicho riesgo. Las migraciones de individuos adultos que se producen a países con mayores niveles de radiación UV incrementan su riesgo de desarrollar cáncer de piel, pero no tanto como lo harían si el fenómeno migratorio se hubiera producido en la infancia. Por el contrario, las migraciones durante la infancia a países más septentrionales hacen que el riesgo relativo de estos individuos se iguale a la población nativa del lugar (Green et al, 2011).

3.6.- CABINAS DE BRONCEADO Y CÁNCER DE PIEL

Las cabinas de bronceado son aparatos emisores de radiación UV, generalmente UVA, cuya finalidad es conseguir el bronceado del usuario que los utiliza.

Están compuestas por una fuente de radiación UV, diferentes filtros que nos permiten conseguir la longitud de onda deseada, reflectores que disminuyen la dispersión de las ondas electromagnéticas y una superficie útil que es donde se sitúa el individuo. La morfología de estos dispositivos depende del área anatómica que se desee broncear. Generalmente, suelen ser de superficie corporal completa para conseguir un bronceado generalizado,

cubriendo sólo el área ocular con unas gafas opacas que impidan la transmisión de radiación UV.

Esta forma de bronceado artificial se inició en Estados Unidos en la segunda mitad del siglo XX. En 1978 se abrió al público el primer centro de bronceado artificial en Arkansas (Kaminester, 1980). El crecimiento de este tipo de actividad ha sido desde entonces exponencial. Ya en 1981 se abrían 10 nuevos centros de bronceado cada semana y en 1988 se contabilizaban en este país cerca de 18000 (Palmeret al, 2002). Desde 1988 a 1996 los datos de Estados Unidos reflejan que se ha triplicado la utilización de estos aparatos, pasando del 2 % al 6 % en este periodo de tiempo.

Diversas investigaciones habían sugerido anteriormente el efecto nocivo de la utilización de cabinas de bronceado, pero no fue hasta 2009 cuando la International Agency for Research on Cancer (IARC) afirmó que todos los dispositivos que emiten radiación ultravioleta de forma artificial son carcinogénicos para los humanos (El Ghissassi et al, 2009). Además, su utilización de forma frecuente se ha asociado a la aparición de carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y melanoma, de forma independiente a la exposición solar recibida con luz natural (Karagas et al, 2002).

Asimismo, Wehner (Wehner et al, 2014) consideró que el uso de cabinas de bronceado artificial era un "problema de salud pública" ya que tras realizar una exhaustiva revisión de lo publicado acerca de la aplicación de radiación UV de forma artificial en USA, Europa y Australia, estima que la mortalidad anual atribuible a esta nociva conducta asciende a 400.000 individuos.

Los datos de que disponemos en relación a la utilización de estos dispositivos provienen en su mayoría de estudios epidemiológicos norteamericanos y están realizados sobre un grupo de población joven, por lo que pueden diferir en algo con respecto a otras áreas geográficas como la nuestra.

Aproximadamente, el 73,3 % de las mujeres y el 38,3 % de los varones reconocen haber utilizado en alguna ocasión cabinas de bronceado artificial. La media de edad se sitúa en torno a los 19 años; 17 y 21,5 años respectivamente. El 39,3 % de las mujeres y el 21,7 % de los hombres reconocer haber sufrido en alguna ocasión una quemadura producida durante la propia sesión de bronceado. Este dato es de gran relevancia, ya que la utilización de estos dispositivos no solo aumenta el número de horas totales de exposición solar de tipo intermitente, sino que aumenta el número total de quemaduras solares que sufre un individuo a lo largo de su vida. Las mujeres que las utilizan suelen presentar un fototipo más alto, un color de ojos más oscuro y toman el sol al aire libre con mayor frecuencia que aquellas que no lo hacen. También destaca que el 24,7 % de las mujeres usuarias por encima de los 30 años comenzaron las primeras sesiones en la adolescencia, lo que supone una acumulación de radiación UV importante a lo largo del tiempo. Además, refieren que estas mujeres son mayores consumidoras de alcohol y presentan un menor nivel cultural con respecto a las no usuarias (Lostritto et al, 2012).

En el metanálisis de Boniol (Boniol et al, 2012), se analizan 27 estudios que relacionan las cabinas de bronceado con el cáncer de piel. Estiman que el riesgo relativo de las mismas es 1,20 superior en los individuos que están expuestos a este factor. Dicho riesgo aumenta a 1,87 cuando la exposición se ha iniciado antes de los 35 años, por lo que la época de la vida en la que comienza la exposición al carcinógeno parece ser un factor determinante en su posterior aparición.

En España se han producido una serie de cambios en la legislación sobre las cabinas de bronceado (Peñas, 2008). Hasta 2002 la fabricación y venta estos dispositivos estaba regulada por la norma europea EN 60335-2-27:1997. Esta norma no limitaba la irradiancia de las lámparas de dichas cabinas, por lo que este parámetro sólo estaba limitado por la tecnología del propio aparato y

fabricante. Este hecho ha dado lugar a que con el avance de esta tecnología, la irradiancia fuera cada vez mayor y por lo tanto haya aumentado también el número de cánceres de piel supuestamente implicados en su utilización.

Ante esta situación, en 2002, el Ministerio de Sanidad y Consumo en su Real Decreto (RD) 1002-2002 por el que se regula la venta y utilización de aparatos de bronceado mediante radiaciones ultravioletas, limita tanto la irradiancia como el espectro de radiación UV que emiten estos aparatos. Sitúa dicho límite en $0,3 \text{ W/m}^2$ y prohíbe que puedan emitir radiación UVC.

La vigencia paralela tanto de la norma europea como la del RD supuso un problema de legislación en España con respecto a Europa. Desde 2003 se han ido desarrollando una serie de reuniones europeas con respecto a este tema hasta que se consiguió la modificación mediante Mandato Oficial de la norma EN 60335-2-27, en la que se incluían las peticiones españolas de límite de irradiancia y del espectro de radiación ultravioleta utilizada.

3.7.- EXPOSICIÓN SOLAR Y CARCINOMA ESPINOCELULAR

El carcinoma espinocelular corresponde al modelo más claro de cáncer de piel fotoinducido. Aunque existen importantes diferencias en los estudios epidemiológicos más recientes sobre el cáncer cutáneo, todos ellos coinciden en que su principal patrón de **exposición solar es la exposición crónica** (Rosso et al, 1996; Wassberg et al, 2001; Buendía et al, 2002; Kennedy et al, 2003; Wendy Fu y Cockerell, 2003; Zanetti et al, 2006; Deady et al, 2014).

La radiación solar recibida por el individuo de forma acumulativa, principalmente durante su vida laboral, se relaciona directamente con la aparición tanto del carcinoma espinocelular como de sus precursores (Kennedy et al, 2003; Wendy Fu y Cockerell, 2003) (figura 14). Dicha asociación se ve reforzada por la aparición de este tumor en etapas más tardías de la vida y por

las localizaciones anatómicas en las que suele aparecer; presentándose de forma predominante en la región facial y el dorso de las manos, que corresponden a áreas anatómicas fotoexpuestas de forma crónica (Marks, 1995; Rosso et al, 1996; Wassberg et al, 2001; Heckmann et al, 2002).

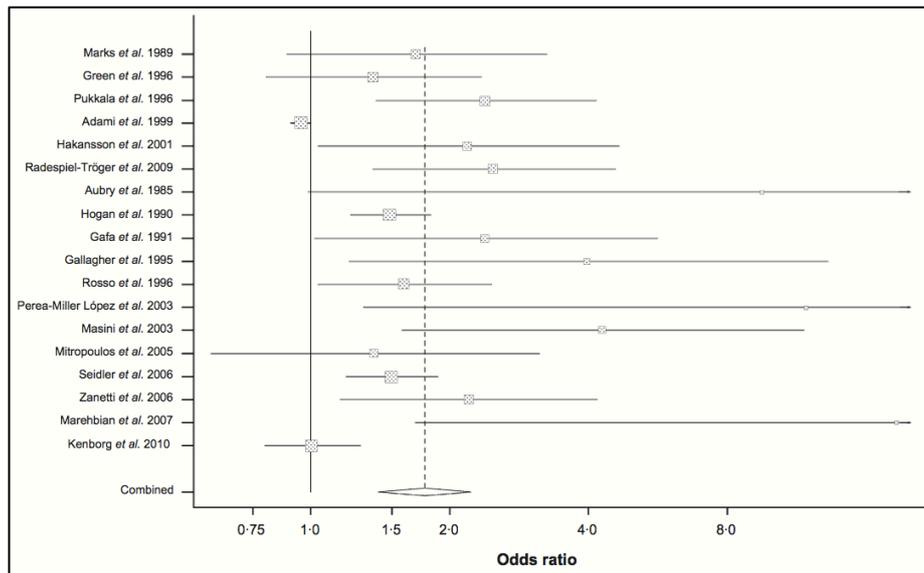


Figura 14.- Resultados de metanálisis sobre carcinoma espinocelular entre individuos con trabajos al aire libre frente a trabajos no fotoexpuestos (Schmitt et al, 2011).

Otro factor importante que apoya también esta asociación es el aumento de frecuencia de carcinomas espinocelulares en latitudes más meridionales (Schmitt et al, 2011). Se ha estimado que realizar un trabajo al aire libre supone un aumento de riesgo de desarrollar un carcinoma espinocelular entre 2 y 3 veces superior al resto de población. Se propone incluso que este tipo de cáncer sea considerado como una enfermedad profesional, aunque parece poco probable que pueda conseguirse en un futuro cercano (Milon et al, 2014).

En el estudio multicéntrico Helios (Rosso, et al, 1996; Zanetti, et al, 1996), que se realizó durante la década de 1990, se analizaron los diferentes factores ambientales y constitucionales relacionados con el cáncer cutáneo no melanoma en población mediterránea del sur de Europa. En dicho estudio, se

recogieron los parámetros necesarios para estimar el tiempo medio de exposición solar acumulativa que produjera un aumento significativo en la incidencia de carcinoma espinocelular. Quedó demostrado que a partir de 70.000 horas de exposición a radiación ultravioleta a lo largo de la vida del individuo, se producía un incremento casi exponencial del riesgo de presentar este tipo de neoplasia, alcanzando hasta 8 ó 9 veces el valor de referencia cuando se superaban las 100.000 horas de exposición solar acumulativa (Rosso, et al, 1996) (figura 15).

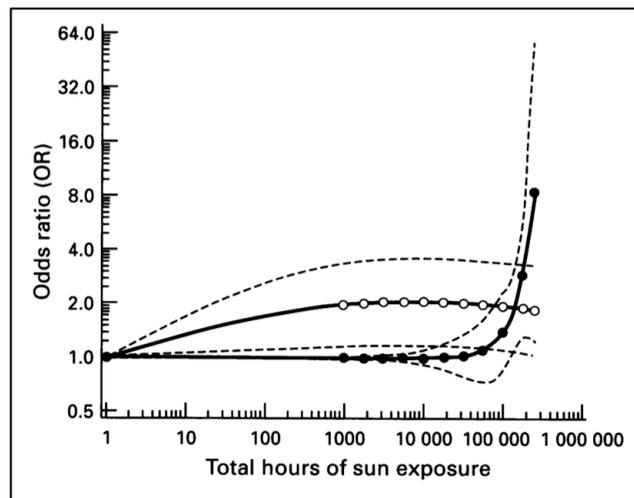


Figura 15.- Riesgo relativo de desarrollar un carcinoma espinocelular (●) y un carcinoma basocelular (○) en función del número de horas de exposición solar crónica (Zanetti et al, 1996).

La **exposición solar intermitente** no parece influir de forma tan decisiva en la aparición de carcinoma espinocelular como ocurre con otros tipos de cáncer de piel. Los principales estudios que han investigado esta relación no han alcanzado niveles de significación estadística que verifiquen esta asociación causal (Marks, 1995; Rosso et al, 1996). Una de las posibles hipótesis que pudieran explicar este fenómeno propone la posibilidad de que los individuos que reciben mayores dosis acumulativas de radiación ultravioleta en su trabajo cotidiano, disponen de periodos menos prolongados de exposición intermitente (Rosso et al, 1996). No obstante, en este punto, recientemente han aparecido

nuevos datos que ponen en duda lo anterior. Un grupo de investigadores pertenecientes a la IARC y al Departamento de epidemiología del cáncer en Tampa (Iannacone et al, 2012), analizaron un total de 169 carcinomas espinocelulares. Observaron que la exposición solar intermitente es igualmente determinante para este tipo de cáncer de piel como para el carcinoma basocelular. Además, resaltan la importancia del periodo de la vida del individuo en la que se ha recibido, siendo más determinante en etapas precoces que para el propio carcinoma basocelular.

En cuanto a la relación existente entre las **quemaduras solares** y el riesgo de aparición de carcinoma espinocelular existe mayor controversia. Algunos autores, como Kennedy (Kennedy et al, 2003), afirman que las quemaduras solares que se producen antes de los 20 años constituyen un factor de riesgo para su desarrollo, sobre todo las que se producen durante la infancia. Por el contrario, Zanetti y colaboradores (Rosso, et al, 1996; Zanetti, et al, 1996), no encuentran resultados que apoyen la relación anterior, independientemente del número de quemaduras que se hayan producido a lo largo de este periodo. Sin embargo, existe acuerdo sobre el hecho de que las quemaduras solares que se producen en la edad adulta no participan en la génesis de dicha neoplasia (Rosso et al, 1996; Zanetti et al, 1996; Buendía et al, 2002; Kennedy et al, 2003). En este punto vuelve a discrepar el estudio de Iannacone (Iannacone et al, 2012) en el que la quemadura solar es un factor de riesgo para su desarrollo, independientemente del momento de la vida en el que se haya producido.

Por último, cabe destacar la **exposición solar recibida durante actividades de ocio o deportes al aire libre**. Este tipo de exposición parece actuar como factor protector frente a la aparición del carcinoma espinocelular. Dicha protección se observa principalmente cuando las actividades al aire libre conllevan exposiciones moderadas, desapareciendo cuando se analizan deportes con intensa y prolongada exposición solar, como ocurre con los deportes acuáticos (Rosso et al, 1996; Buendía et al, 2002).

3.8.- EXPOSICIÓN SOLAR Y CARCINOMA BASOCELULAR

El carcinoma basocelular, a pesar de ser el cáncer más prevalente en el ser humano, continúa siendo el más desconocido en cuanto a su etiopatogenia y relación con la exposición solar (Hannuksela et al, 2001; Joyce y McHenry, 2001; Walther et al, 2004; Zak-Prelich et al, 2004).

Clásicamente, bajo la denominación de cáncer de piel, se establecía la diferenciación entre el grupo de melanoma y, por exclusión, el grupo de cáncer cutáneo no melanoma (Buendía et al, 2002). Este último incluye fundamentalmente al carcinoma basocelular y espinocelular, ya que la frecuencia del resto de neoplasias incluidas en este grupo es considerablemente menor. Consideramos que esta clasificación no es completamente válida, debido a que el comportamiento biológico y las características epidemiológicas de estos dos tipos de cáncer de piel son diferentes (Zanetti et al, 1996; Walther et al, 2004). Recientes estudios (Corona et al, 2001; Walther et al, 2004) afirman incluso que el carcinoma basocelular se comporta epidemiológicamente y tiene una relación con la exposición solar más cercana al melanoma que al carcinoma espinocelular.

Actualmente, se considera a la **exposición solar intermitente** como el principal patrón de exposición causante del carcinoma basocelular (Rosso et al, 1996; Stern, 1999; Brooke et al, 2001; Corona et al, 2001; Joyce y McHenry, 2001; Wassberg et al, 2001; Buendía et al, 2002; Tran et al, 2003; Walther et al, 2004; Zak-Prelich et al, 2004; Hussein, 2005). Este tipo de exposición, que se produce fundamentalmente durante unas pocas semanas al año, es especialmente perjudicial, debido a que la piel no ha recibido radiación ultravioleta de forma constante a lo largo del año y por tanto no ha sido capaz de desarrollar una barrera natural que le permita hacer frente a los efectos nocivos de altas dosis de radiación de forma aguda (Rosso et al, 1996). Un ejemplo de ello lo representa la población irlandesa. Este país es el de mayor incidencia de carcinoma basocelular de la Unión Europea. Su incidencia se ha

mantenido estable durante la última década del siglo XX, pero se ha incrementado sensiblemente desde el 2002 hasta la actualidad, sobre todo en grupos de población urbana, gente joven y en áreas de piel no fotoexpuesta de forma crónica. Este fenómeno se explica por el concomitante aumento en el número de actividades de ocio de su población, y por lo tanto de sus niveles de exposición solar intermitente (Deady et al, 2014).

Existen varios estudios epidemiológicos (Kricger et al, 1995; Rosso et al, 1996; Corona et al, 2001) que, además de poner de manifiesto la relación entre exposición solar intermitente y carcinoma basocelular, subrayan la importancia del momento evolutivo en la que ésta se haya producido. En dichos estudios se muestra que tan decisiva es la exposición solar intermitente como que ésta se haya producido en la infancia o en la adolescencia, tomando como límite arbitrario los 20 años de edad. Tanto es así, que entre los resultados obtenidos en los trabajos de Corona y colaboradores (Corona et al, 2001) se expone que la exposición solar intermitente recibida después de los 20 años no constituye un factor de riesgo en la génesis del carcinoma basocelular. En este último estudio de casos y controles sobre población mediterránea, se analiza la posible relación entre la presentación de este tumor y el número de semanas pasadas al año en la playa durante el periodo vacacional. Se comprobó que el nivel de significación estadística que apoyaba dicha asociación aumentaba de forma paralela al aumento de semanas vacacionales y, por tanto, de exposición solar intermitente.

A pesar de lo que se ha creído durante varias décadas, hoy en día, la relación existente entre el carcinoma basocelular y la **exposición solar crónica** es controvertida y se encuentra bajo el análisis de multitud de estudios epidemiológicos. Algunos de ellos (Stern, 1999; Kennedy et al, 2003; Walther et al, 2004) asumen que participa en su aparición, aunque en menor medida que para el carcinoma espinocelular. En un estudio comparativo (Iannacone et al, 2012), se muestra que niveles elevados de exposición solar crónica son igualmente determinantes para la aparición de ambos cánceres cutáneos,

mientras que niveles medios o bajos lo son sobre todo para el carcinoma espinocelular.

Por el contrario, existen varios datos que hacen dudar de esta relación, como el hecho de que este tipo de tumor, aunque aparece fundamentalmente en áreas fotoexpuestas como cabeza y cuello, no se localiza predominantemente en las zonas de máxima exposición solar; ni tampoco ocurre en edades tan tardías como lo hace el carcinoma espinocelular, lo que se traduciría en dosis acumulativas mayores de radiación ultravioleta (Marks, 1995; Rosso et al, 1996; Joyce y McHenry, 2001; Wassberg et al, 2001; Buendía et al, 2002; Heckmann et al, 2002; Zak-Prelich et al, 2004).

Rosso y colaboradores (Rosso et al, 1996), en su estudio multicéntrico Helios, comparan conjuntamente el riesgo de padecer tanto un carcinoma basocelular como espinocelular en función de las horas acumulativas de exposición solar a lo largo de la vida. En la curva de resultados se observa un incremento en la incidencia de carcinoma basocelular con exposiciones solares acumulativas menores que para el carcinoma espinocelular, de 8000 a 10.000 horas, estabilizándose e incluso descendiendo cuando se superan las 100.000 horas de exposición solar acumulativa (figura 15). Estos resultados ponen claramente en duda la posible asociación.

Otros estudios como los de Vitasa (Vitasa et al, 1990), Gallagher (Gallagher et al, 1995) y Corona (Corona et al, 2001) tampoco encuentran asociación estadísticamente significativa que hable a favor de esta relación. Sin embargo, entre los resultados del último estudio citado, sí que se apreciaba aumento de riesgo entre los individuos que habían trabajado durante 8 años o más al aire libre, por lo que no se podría descartar absolutamente la hipótesis de causalidad.

Entre los trabajos que apoyan la relación exposición solar acumulativa-carcinoma basocelular destaca el de Kennedy y colaboradores (Kennedy et al,

2003), que aunque advierte en sus conclusiones que no se alcanza significación estadística en todos los casos, sí que existe una clara asociación clínica que reforzaría la hipótesis.

En líneas generales, analizando globalmente los resultados de todos los trabajos anteriores, se podría extraer la conclusión de que la exposición solar crónica no interviene, o lo hace de forma poco decisiva, en la presentación del carcinoma basocelular.

Con respecto a las **quemaduras solares**, la mayoría de estudios epidemiológicos coinciden en que el carcinoma basocelular presenta un patrón de exposición solar similar al descrito para el carcinoma espinocelular (Zanetti et al, 1996; Stern, 1999; Naldi et al, 2000; Joyce y McHenry, 2001; Buendía et al, 2002; Kennedy et al, 2003; Tran et al, 2003; Walther et al, 2004; Zak-Prelich et al, 2004). Consideran que las que se producen antes de los 20 años son un factor causal de éste, no así las que se producen en la edad adulta. No todos los investigadores están de acuerdo con esta falta de relación causal entre las quemaduras solares en la edad adulta y el carcinoma basocelular, sino que las vinculan independientemente del momento en el que se hayan producido, aunque sí que advierten una mayor influencia si éstas se produjeron en las primeras décadas de la vida (Zanetti et al, 2006; Iannacone et al, 2012).

Un nuevo matiz que introduce al respecto el estudio Helios (Zanetti et al, 1996), es la importancia de la agresión solar aguda en la infancia. Según éste, no resulta tan importante el número de quemaduras que se hayan producido, como la intensa exposición solar recibida en etapas precoces de la vida. En este sentido, en la bibliografía se recogen varios trabajos que arrojan resultados discordantes. Así, los estudios de Walther (Walther et al, 2004) en Alemania destacan que las quemaduras solares son un importante factor causal para el carcinoma basocelular, independientemente del momento en el que se hayan producido. De esta forma, concluye que cualquier quemadura que se haya producido 20 años antes de la aparición de un carcinoma basocelular, ha

participado invariablemente en su aparición. Por el contrario, en el trabajo italiano "Factores de riesgo para el carcinoma basocelular en población mediterránea" (Corona et al, 2001) se destaca la falta de asociación entre las quemaduras solares y dicho cáncer de piel, independientemente del número de las mismas y de la edad en que se hayan producido. Estos resultados reflejarían, paradójicamente, que un factor externo tan agresivo para nuestra piel como es la quemadura solar, no intervendría en la aparición de un tipo de cáncer fotoinducido como es el carcinoma basocelular.

Otro patrón o tipo de exposición solar, sería el recibido durante **actividades de ocio o deportes al aire libre**. Siempre que estos no supongan una exposición intensa a radiación ultravioleta, no conllevará un mayor riesgo de aparición de carcinoma basocelular (Rosso et al, 1996; Zanetti et al, 2006); aunque a diferencia de lo que ocurría con el carcinoma espinocelular, tampoco actuará como factor protector frente a éste.

Como ejemplo final de la variabilidad de este tipo de tumor y de la gran controversia en relación con sus factores de riesgo, la Universidad de Londrina en Brasil presenta los resultados de su estudio de casos y controles. Señala que no existe ningún patrón de exposición solar específico para este tipo de cáncer cutáneo, al igual que no lo relaciona con haber sufrido quemaduras solares en ningún momento de la vida (Gon y Loribaldo, 2011).

3.9.- EXPOSICIÓN SOLAR Y MELANOMA

El melanoma, además de ser el cáncer de piel que mayor mortalidad provoca, es, en términos globales, la neoplasia maligna con mayor aumento de incidencia a lo largo de las últimas décadas (Kaskel et al, 2001; Diffey, 2004; Lens y Dawes, 2004). Esta progresión ascendente se debe en gran medida a modificaciones en el estilo de vida y en los hábitos de exposición solar, sobre todo los producidos durante la infancia (Diffey, 2004; Gandini et al, 2005). Este

fenómeno contrasta con la bibliografía existente sobre la epidemiología y factores etiológicos del melanoma, que ofrecen resultados discordantes entre sí y pocos datos comunes e inequívocos. La importancia de establecer unas bases comunes sobre el efecto de los factores ambientales implicados en la aparición del melanoma, radica en que el 80 % se atribuyen a la exposición solar (De Vries et al, 2002).

A lo largo de las últimas décadas ha cambiado el enfoque de estudio de la relación entre el melanoma con los diferentes patrones de exposición solar. A finales del siglo XX se establecía el análisis en función de los subtipos histológicos del melanoma. Ya en el siglo XXI adquiere mayor relevancia la discriminación en función de la localización del melanoma. Es decir, disminuye la importancia del propio melanoma en favor de la localización de aparición del mismo. Probablemente, en los próximos años estas clasificaciones sufran variaciones y se agrupen los distintos tipos de melanoma con sus factores etiológicos atendiendo a nuevos criterios, como por ejemplo la genética del propio tumor.

Patrones de exposición en función de los subtipos histológicos

De forma clásica, para estudiar las características epidemiológicas del melanoma, se clasificaban los diferentes subtipos de este tumor en dos grupos con comportamientos biológicos y factores etiológicos diferentes.

El primer grupo está representado por el léntigo maligno melanoma, cuya relación con la exposición solar es similar a la del carcinoma espinocelular. En este caso, la exposición solar crónica o acumulativa se considera su principal factor de riesgo (Gillgren et al, 1999; Durnick et al, 2004). Su distribución anatómica en áreas de mayor fotoexposición acumulativa, lenta progresión y aparición en etapas tardías de la vida reflejan dicha asociación (Katalinic et al, 2003).

En el segundo grupo de melanomas se incluyen al resto de subtipos (melanoma nodular, de extensión superficial y lentiginoso acral), ya que estos comparten factores epidemiológicos similares; y serán a los que nos refiramos a continuación, centrándonos principalmente en el melanoma de extensión superficial, que ha sido objeto de la mayoría de los estudios publicados.

El principal patrón de exposición asociado con el melanoma es la **exposición solar intermitente**, sobretodo en la infancia y adolescencia, y las **quemaduras solares** producidas durante este periodo (Swerdlow et al, 1998; Kaskel et al, 2001; De Vries et al, 2002; Kennedy et al, 2003; Diffey, 2004; Hu et al, 2004; Lens y Dawes, 2004; Gandini et al, 2005). Ocurre lo mismo que con el carcinoma basocelular, aunque parece que para el melanoma es necesario un mayor volumen de horas de exposición intermitente (Zanetti et al, 2006). Sin duda, éstos son los dos factores ambientales principales, aunque alguno de los estudios (Hu et al, 2004) da mayor peso causal al último de ellos. Incluso, se ha cuantificado en dos al año el número de semanas de exposición solar durante el periodo vacacional que aumentan de forma significativa el riesgo relativo de desarrollo del melanoma, siempre y cuando esta exposición se haya producido en la infancia o adolescencia (Nikolaou et al, 2008).

Un hecho claro que apoya la asociación del melanoma con este patrón de exposición, es el que muestra la relación existente entre las quemaduras solares y el aumento en la cantidad de nevus melanocíticos y nevus atípicos (Kennedy et al, 2003; Gandini et al, 2005; Wachsmuth et al, 2005). Si consideramos a los últimos como precursores del melanoma, asumimos también la asociación de dicho patrón de exposición con la aparición de este tipo de cáncer. Además, la distribución anatómica más frecuente del melanoma, a excepción del léntigo maligno melanoma, se correlaciona más fielmente con este tipo de exposición solar, ya que no aparece fundamentalmente en las localizaciones más fotoexpuestas sino en otras donde la radiación se recibe de forma intermitente (Van Der Spek-Keijser et al, 1980; Katalinic et al, 2003).

A diferencia de lo que ocurría para el carcinoma espinocelular y basocelular, existen varios estudios epidemiológicos (Pfhalberg et al, 2001; Kennedy et al, 2003; Hu et al, 2004; Lens y Dawes, 2004) que afirman que la exposición solar intermitente y las quemaduras solares que se producen en la edad adulta, aunque en menor medida, intervienen también en la aparición del melanoma. Por ejemplo, al analizar los resultados del trabajo de Kennedy y colaboradores (Kennedy et al, 2003), se obtiene una asociación estadísticamente significativa entre las quemaduras producidas entre los 20 y 40 años y la aparición de melanomas; pero no más allá de dicha edad. Otros investigadores, en cambio, precisan que la pérdida de relevancia etiológica que se produce con la edad no es igual para todas las localizaciones del melanoma, dejando sólo de ser un factor causal para los melanomas de cabeza y cuello (Chang et al, 2009).

Como hemos comentado anteriormente, para la mayoría de autores, la influencia de la radiación solar en etapas precoces de la vida es decisiva en la génesis de melanoma. En este sentido, cabe destacar los resultados controvertidos de un estudio de la universidad alemana de Núremberg (Pfhalberg et al, 2001), en el que se analiza dicha relación. Sostienen que no existe evidencia suficiente para afirmar que exista un periodo crítico durante la infancia caracterizado por una mayor susceptibilidad para el melanoma debido a las quemaduras solares. Según sus resultados, las quemaduras solares constituyen un factor de riesgo para el melanoma, independientemente del momento en el que se hayan producido. Incluso establecen en cinco, el límite de quemaduras a partir del cual se doblaría el riesgo de melanoma.

A pesar de las evidencias anteriores, no todos los investigadores alcanzan los mismos resultados y no relacionan de la misma manera la quemadura solar con el melanoma. Es importante mencionar en este punto las conclusiones del grupo de trabajo Helios (Zanetti et al, 2006) que afirman que las quemaduras solares no constituyen un factor de riesgo para el melanoma. No encuentran significación estadística en ningún grupo etario de los

analizados. Apoyan esta afirmación en una exhaustiva discriminación entre la exposición solar intermitente y la quemadura solar. Explican que cuando se logra separar completamente una de la otra, la segunda pierde su valor como factor de riesgo para el melanoma.

La **exposición solar crónica**, que tan importante es en el proceso de iniciación de otros cánceres de piel, no se considera factor causal para el melanoma (Katalinic et al, 2003). Paradójicamente, determinados estudios (Mackie y Aitchinson, 1982; Holman et al, 1986; Kennedy et al, 2003; Hu et al, 2004; Gandini et al, 2005) muestran que este tipo de exposición se asocia con un menor riesgo de aparición de melanoma. A este respecto se ha introducido recientemente una modificación interesante. Se propone que la exposición crónica no debe ser considerada como factor protector global frente al melanoma, sino que tan solo confiere protección a determinadas áreas anatómicas. Éstas serían zonas no fotoexpuestas de forma crónica, como ocurre con la espalda (Caini et al, 2009). Obviamente, este efecto protector desaparece en aquellos individuos que se encuentran en los grupos de mayor exposición acumulativa, por lo que dicha protección se presenta tan solo con exposiciones pequeñas o moderadas (Kennedy et al, 2003).

Como ocurre con el patrón de exposición anterior, los **deportes y actividades de ocio al aire libre**, en las que se produce una exposición solar moderada, se asocian con menor grado de aparición de melanoma (Kaskel et al, 2001). Este fenómeno se observa sobretudo en la edad infantil y se fundamenta en la hipótesis de que durante dichas actividades se produce una tolerancia a la radiación ultravioleta, fenómenos de melanogénesis y engrosamiento de la capa córnea. De esta forma, la piel se encuentra más protegida frente a exposiciones agudas. Esta hipótesis sirve igualmente para explicar el supuesto efecto beneficioso que la exposición solar crónica ejercía sobre la aparición de melanoma. También existen detractores de esta teoría que llegan a invertir la asociación, haciendo que la exposición que se recibe durante actividades al aire libre se convierta en un verdadero factor de riesgo

para el melanoma, cuando ésta se recibe en la infancia y adolescencia (Nikolaou et al, 2008).

Patrones de exposición en función de la localización del melanoma

En 2003, el grupo australiano de Whiteman (Whiteman et al, 2003) cambia la perspectiva de análisis de la relación entre el melanoma y la exposición solar. Como hemos señalado anteriormente, hasta entonces, para el estudio de la patogenia del melanoma, este tumor se subdividía en sus diferentes subtipos histológicos. Se consideraba al lentigo maligno melanoma en un grupo aparte del resto de melanomas. Es entonces cuando Whiteman, basándose en las hipótesis de Green (Green et al, 1993), propone dividir al melanoma en función de su localización y no de los diferentes subtipos histológicos. Para ello define lo que conocemos como **"Vías divergentes del melanoma"**.

La teoría de las vías divergentes del melanoma nos explica que los nevus y los melanocitos que los componen comienzan a estimularse ya desde la infancia y adolescencia. Esto es, se produce el proceso de iniciación de la carcinogénesis en las primeras décadas de la vida. Por este motivo es tan importante para todos los subtipos de melanoma las quemaduras solares en la infancia y adolescencia. Posteriormente, para que se produzca el desarrollo del melanoma tendrá que iniciarse el fenómeno de promoción tumoral. En este punto comienzan a divergir las dos vías del melanoma en función de la localización de los mismos (figura 16).

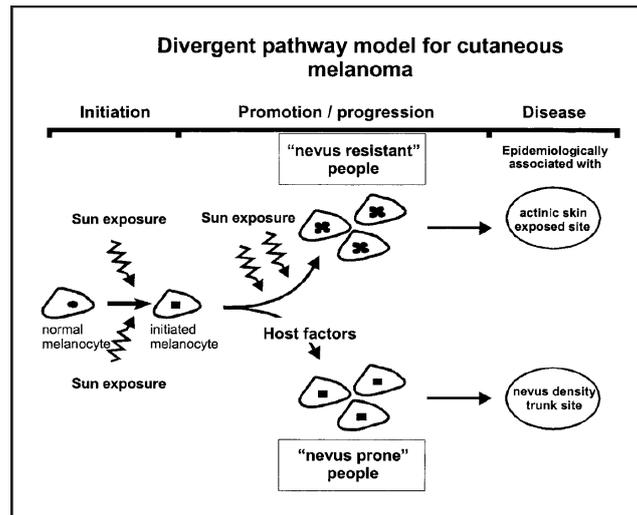


Figura 16.- Modelo de las vías divergentes para el melanoma cutáneo (Whiteman et al, 2003).

La *primera vía* correspondería a los pacientes con **melanomas en el tronco**. Estos pacientes se caracterizan por presentar mayor número de nevus, generalmente más de 60, y ser más jóvenes que los de otras localizaciones. En este grupo, al haber un mayor número de melanocitos epidérmicos ontogénicamente ya predispuestos al melanoma no necesitarían mayor exposición solar que la inicialmente recibida en la infancia y adolescencia para desarrollar el melanoma. Es decir, en esta vía existe mayor probabilidad de presentar más nevus predispuestos inicialmente. Más tarde, el fenómeno de promoción tumoral se produciría por otros factores ambientales o del huésped sin necesidad de mayor número de horas de exposición solar. Esto explica que este grupo esté formado por una población más joven.

La *segunda vía* sería la que explica los **melanomas de cabeza y cuello**. Este grupo está formado por individuos con menor número de nevus y por tanto de melanocitos predispuestos, por lo que necesitarán mayor cantidad de horas de sol para desarrollar el melanoma. Los pacientes de esta vía presentarán un rango de edad superior y un mayor número de signos cutáneos de fotoenvejecimiento y daño actínico (Whiteman et al, 2003). Todo esto nos

muestra que existen distintos tipos de melanoma en función de su genética y localización, más que de su tipo histológico.

Posteriormente, el mismo grupo de autores australiano (Whiteman et al, 2006) presentó nuevas conclusiones que refuerzan su hipótesis inicial y que contradicen las de estudios previos (Mackie y Aitchinson, 1982; Holman et al, 1986; Katalinic et al, 2003; Kennedy et al, 2003; Hu et al, 2004; Gandini et al, 2005) . Proponen que la exposición solar crónica interviene en la génesis del melanoma, aunque sólo sobre los del grupo de cabeza y cuello. En cambio, los melanomas del tronco se asocian a lo que ellos llaman como exposición recreacional, que es la intermitente. Analizan las quemaduras solares en la infancia como factor iniciador y concluyen que éstas influyen para el posterior desarrollo de melanoma independientemente de su localización.

La mayoría de trabajos de investigación que se han publicado desde la introducción de la teoría, se han basado inicialmente en ella, aunque han añadido **modificaciones** en función de los resultados obtenidos. La más importante es la posible *introducción de un tercer grupo* de pacientes con melanomas en localizaciones no fotoexpuestas. En este grupo predomina el sexo femenino, melanomas de tipo lentiginoso acral, estadio avanzado al diagnóstico y escasa relación con quemaduras solares en la localización del tumor. Se propone que existen otros grupos en los que no existe una relación con la exposición solar y presentan una configuración y factores de riesgo diferentes a los definidos inicialmente (Nagore et al, 2009).

Una *segunda corrección* a la vía divergente la propone el grupo de Caini (Caini et al, 2009). En este metanálisis de 24 estudios que incluye 16180 melanomas, observan que la exposición solar crónica sólo influye negativamente sobre los melanomas de cabeza y cuello. En el resto de localizaciones no fotoexpuestas de forma crónica podría actuar de forma inversa, es decir como factor protector.

La *tercera corrección* (Olsen et al, 2011) señala que en el proceso de carcinogénesis del melanoma deben haber más factores iniciadores y promotores que el propio daño solar. Esta reflexión, aún sin respuesta, parte de la observación de que las quemaduras solares, independientemente del momento de la vida en las que se produzcan, se relacionan con todas las localizaciones del melanoma. Este fenómeno sería en parte contrario a la teoría original que reconocía las quemaduras de la infancia y adolescencia como iniciadoras del melanoma.

El aumento de incidencia del melanoma no se ha producido de forma general, sino que podemos apreciar diferencias en el incremento también en función de la localización y, por ende, del patrón de exposición solar predominante. En el periodo comprendido entre 1977 y 2001 se ha duplicado la incidencia de melanomas en zonas de exposición solar intermitente. Estas áreas se pueden clasificar en zonas de exposición solar intermitente centrales (tórax, espalda, cuello y hombros) y periféricas (cara lateral de brazos, piernas y dorso de pies). En hombres, el aumento se ha producido a expensas de la zona central, mientras que en mujeres, de la periférica. Este fenómeno obedece a variaciones en el tipo de vestimenta durante esos años que redefinen las regiones corporales en función del tipo de exposición solar. Otras localizaciones más relacionadas con exposiciones crónicas, como la cabeza y el cuello, han aumentado en menor medida su incidencia (Gordon et al, 2015).

4.- ENVEJECIMIENTO Y CÁNCER CUTÁNEO



4.1.- DEFINICIÓN

Se define como un proceso fisiológico progresivo de cualquier organismo que conlleva a la senescencia. Durante su evolución se produce una disminución de las funciones biológicas del organismo encargadas de adaptarse al estrés metabólico a lo largo del tiempo (Rabe et al, 2006). En esta definición podemos destacar dos aspectos esenciales del envejecimiento. En primer lugar que es un proceso inherente a cualquier ser vivo y en segundo que la base del mismo es la pérdida de sus funciones iniciales, que le impiden adaptarse al medio, lo que constituye la base de cualquier forma de vida.

Existen dos **teorías** fundamentales que intentan explicar la patogenia del envejecimiento (Borbujo y Arias, 2010):

- ✓ *Teoría programática:* considera al envejecimiento como un proceso predeterminado genéticamente. Los telómeros son las porciones terminales de los cromosomas que se van acortando cada ciclo celular. Una vez que alcanzan un determinado tamaño no puede continuar el proceso de replicación y la célula entra en apoptosis. Por ello se considera que esta muerte celular está programada indirectamente por su propio código genético.
- ✓ *Teoría estocástica:* esta segunda teoría postula que el envejecimiento es consecuencia de la acumulación del daño ambiental producido a lo largo de la vida de la célula como parte del conjunto del organismo. En este punto intervienen de forma determinante los radicales libres, sobre todo los derivados del oxígeno o ROS. Estos, se generan en los procesos metabólicos celulares habituales. Aunque el organismo dispone de una serie de mecanismos antioxidantes para frenar este efecto deletéreo, con la edad disminuyen sus capacidades detoxificadoras, produciéndose el consiguiente daño celular irreversible (Rabe et al, 2006).

Clásicamente se clasifica el envejecimiento en función del origen del mismo, en:

- ✓ *Envejecimiento verdadero o intrínseco*
- ✓ *Envejecimiento extrínseco, actínico o fotoenvejecimiento*

4.2.- ENVEJECIMIENTO INTRÍNSECO

Es aquel que se produce de forma fisiológica con el paso del tiempo y la pérdida de funcionalidad celular. Se inicia alrededor de los 20 años, aunque no comienza a ser apreciable hasta décadas después. Es un proceso que afecta a todo el organismo, pero es especialmente visible a nivel cutáneo. Se producen cambios estructurales, bioquímicos, en la respuesta a la percepción neurosensorial, permeabilidad, respuesta a la agresión externa y capacidad de reparación cutánea. Al mismo tiempo aumenta la incidencia de determinadas dermatosis entre las que se incluyen el cáncer de piel (Silveira y Pedroso, 2014). Dentro de estos cambios, incluso se ha cuantificado la reducción de la epidermis en un 6,4 % por década, asociado a su vez a una disminución en la celularidad epidérmica (Waller y Maibach, 2005).

En el envejecimiento cronológico se producen en la piel una serie de **cambios fisiológicos** que a su vez conducen a otros de tipo patológico, dando lugar a signos y síntomas característicos de la piel durante la vejez (Farage et al, 2009):

- ✓ *Adelgazamiento epidérmico y dérmico.*
 - Vulnerabilidad frente a agresiones mecánicas, especialmente la fricción.
 - Incremento de la posibilidad de rasgado de la piel.

- ✓ *Aplanamiento de la papilas dérmicas.*
 - Riesgo de formación de ampollas.
 - Susceptibilidad a la infección.

- ✓ *Disminución del recambio celular epidérmico queratinocitario.*
 - Retraso en la migración y proliferación celular. Retraso en la contracción de las heridas.
 - Aumento en el tiempo de reepitelización cutánea. Mayor tiempo de recuperación tras traumatismos o cirugía.

- ✓ *Disminución y desorganización de las fibras elásticas.*
 - Pérdida de elasticidad cutánea.
 - Piel laxa con formación de arrugas.

- ✓ *Disminución de la vascularización y estructuras de soporte dérmicas.*
 - Fragilidad capilar. Disminución de formación de la neovascularización en el proceso de reparación cutánea tras una herida.
 - Aparición de la púrpura senil.
 - Mayor riesgo de dehiscencia de las heridas.

- ✓ *Pérdida del plexo vascular.*
 - Disminución de la capacidad termorreguladora de la piel.
 - Tendencia a la hipotermia.

- ✓ *Cambios y disminución de las fibras colágenas y elásticas.*
 - Disminución de la tensión cutánea con mayor susceptibilidad a la rotura. Disminución de la remodelación cutánea de las fibras colágenas.

Antecedentes

- Aumento del riesgo de aparición de heridas por presión, como las úlceras de decúbito.
 - Aumento del tiempo de reparación cutánea tras cualquier agresión.
- ✓ *Disminución de la respuesta inmunológica.*
- Disminución del número de células efectoras de la respuesta inmunológica como las células de Langerhans y la cantidad de citocinas. Esto produce un retraso en las respuestas de hipersensibilidad cutánea.
 - Aumento de riesgo de dermatitis severas por irritantes.
 - Menor curación de las heridas.
 - Aumento de la susceptibilidad frente a la fotocarcinogénesis.
 - Aumento en el número de test de hipersensibilidad negativos.
- ✓ *Disminución de las respuestas neurológicas.*
- Sensibilidad disminuida.
 - Aumento en el riesgo de daños térmicos accidentales.
- ✓ *Disminución del grosor cutáneo.*
- Pérdida de amortiguación y soporte cutáneo.
 - Aumento riesgo de desgarros cutáneos accidentales o en la cirugía.
 - Aumento de úlceras por presión.
 - Disminución de los precursores de la vitamina D.
 - Osteoporosis y riesgo de fracturas.

- ✓ *Atrofia de las glándulas sudoríparas.*
 - Disminución de la sudoración.
 - Tendencia a la hipotermia y alteración de la termorregulación.
 - Xerosis cutánea.

- ✓ *Menor concentración de lípidos en el estrato córneo.*
 - Disminución de la capacidad de retención hídrica.
 - Xerosis cutánea.

- ✓ *Cambios estructurales del estrato córneo.*
 - Alteración de la función barrera.
 - Respuesta variable a la aplicación de medicaciones tópicas.
 - Alteración de la sensibilidad frente a irritantes.

- ✓ *Reducción del recambio de agua entre dermis y epidermis.*
 - Disminución de la hidratación de la epidermis.
 - Xerosis cutánea.

- ✓ *Disminución en el número de melanocitos.*
 - Disminución en la capacidad de bronceado y mayor susceptibilidad frente a la radiación UV.
 - Aparición de cáncer de piel.
 - Canicie.

De los cambios anteriores se deduce que el propio proceso de envejecimiento cutáneo intrínseco predispone a un aumento de riesgo de aparición de cáncer de piel, bien por disminución de la respuesta inmune cutánea, bien por la disminución del número y funcionalidad de los melanocitos, o por disminución en los mecanismos reparadores celulares capaces de detectar aquellas células con mutaciones en su ADN, que pueden actuar como iniciadoras del proceso de carcinogénesis y repararlas o inducir su apoptosis.

4.3.- ENVEJECIMIENTO EXTRÍNSECO O FOTOENVEJECIMIENTO

Es un proceso caracterizado por el desarrollo de cambios fisiológicos y morfológicos que conducen a un envejecimiento prematuro del organismo, en este caso la piel. Los agentes que intervienen en su producción aceleran el natural envejecimiento intrínseco o cronológico y, por lo tanto, sus cambios se suman a los anteriores.

El término fotoenvejecimiento fue acuñado por primera vez en 1986, siendo intercambiable por dermatoheliosis, aunque el uso de este último es menor. Es un proceso que depende directamente de la exposición solar crónica, por lo que aumenta con la edad. No obstante se ve influenciado por múltiples factores entre los que destacan el fototipo y las medidas de fotoprotección. Cuanto mayor sea cualquiera de las dos variables anteriores, menor será el fotoenvejecimiento cutáneo con el mismo número de horas de exposición solar (Han et al, 2014).

Causas del fotoenvejecimiento

Los principales agentes implicados en el envejecimiento extrínseco cutáneo son (Silveira y Pedroso, 2014):

- ✓ *Radiación ultravioleta*
- ✓ *Contaminación ambiental*
- ✓ *Ozono*
- ✓ *Tabaco*

De todos ellos el que contribuye de manera más decisiva es la radiación UV por lo que a este tipo de envejecimiento se le conoce también como fotoenvejecimiento. Por este motivo, los cambios derivados del mismo se apreciarán principalmente en áreas anatómicas fotoexpuestas.

Patogenia del fotoenvejecimiento

En el desarrollo del fotoenvejecimiento intervienen determinados factores, algunos de ellos implicados también en el envejecimiento intrínseco (Bilaç et al, 2014):

- ✓ *Estrés oxidativo:* Se trata de un mecanismo importante en el fotoenvejecimiento. La interacción de la radiación UV con sus cromóforos cutáneos induce un gran número de ROS que alteran la estructura y funcionalidad de algunas proteínas cutáneas, entre las que destaca el colágeno. La radiación UVA por esta vía es capaz de destruir el colágeno dérmico, inactivar los inhibidores celulares de las metaloproteasas y activar las metaloproteasas de la matriz extracelular (MMP).
- ✓ *Modulación de la señal de transducción:* Las ROS pueden actuar como activadores de determinados receptores de la membrana celular como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), interleucina-1, insulina, factor de crecimiento de queratinocitos (KGF) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). La activación de estos receptores pone en marcha el complejo de transcripción nuclear AP-1, que no sólo bloquea la expresión de los genes del procolágeno, sino que es capaz de inducir la transcripción de los genes de las MMP. Otras interacciones de las ROS sobre los melanocitos o sobre los lípidos de las membranas celulares colaboran paralelamente en el proceso de fotoenvejecimiento celular a través de esta vía (Fisher et al, 2002).

- ✓ *Mutaciones en el ADN mitocondrial:* Son características del fotoenvejecimiento. La alteración de la funcionalidad mitocondrial conlleva un aumento en los niveles de ROS. El fotoenvejecimiento es capaz de generar un incremento en las mutaciones del ADN mitocondrial hasta 10 veces superior a la normalidad (Krutmann y Gilchrest, 2006).
- ✓ *Acortamiento de los telómeros:* el acortamiento cronológico de los telómeros con las sucesivas divisiones celulares marca el "final de la vida" de la célula. La radiación UV, por sí misma, es capaz de producir un daño a nivel telomérico que induzca una señal prematura de apoptosis celular (Yaar y Gilchrest, 2007).

Clínica e histología del fotoenvejecimiento

Los cambios que se producen en la piel fotoenvejecida, aunque similares, difieren de los expresados por la piel con un envejecimiento tan sólo cronológico (tabla 4).

	ENVEJECIMIENTO CRONOLÓGICO	FOTOENVEJECIMIENTO
CAMBIOS HISTOLÓGICOS	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Rotura, acortamiento, adelgazamiento y desorganización de las fibras de colágeno ➤ Atrofia epidérmica ➤ Aplanamiento de la juntura dermoepidérmica ➤ Disminución del número de melanocitos, células de Langerhans y mastocitos 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Elastosis ➤ Fragmentación del colágeno ➤ Grosor epidérmico irregular ➤ Aumento de los glucosaminoglicanos y proteoglicanos ➤ Aumento de los marcadores inflamatorios (mastocitos, eosinófilos, mononucleares) ➤ Melanogénesis
CAMBIOS CLÍNICOS	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Piel fina ➤ Arrugas finas ➤ Xerosis ➤ Laxitud cutánea ➤ Puntos rubí ➤ Queratosis seborreicas 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Piel atrófica ➤ Arrugas profundas ➤ Piel "curtida" ➤ Lentiginosis ➤ Tez verdosa ➤ Imagen de piel en empedrado amarillenta ➤ Telangiectasias ➤ Púrpura senil ➤ Dermatitis fotoinducidas

Tabla 4.- comparación fotoenvejecimiento-envejecimiento cronológico (Poon et al, 2015).

Clasificación del fotoenvejecimiento

En los últimos años se ha realizado un esfuerzo importante por establecer escalas que permitan clasificar a los pacientes en función del fotoenvejecimiento. Debido al gran auge de la cosmética para el tratamiento del envejecimiento cutáneo en la sociedad actual, es necesario establecer métodos cuantitativos que permitan estandarizar los resultados en función de los tratamientos empleados.

El fotoenvejecimiento, por definición, afecta a cualquier área fotoexpuesta por lo que se pueden considerar las clasificaciones en función de la región anatómica que estudien:

✓ *Escala del tercio superior de la cara* (Flynn et al, 2012).

Escala fotonumérica compuesta por ocho subescalas correspondientes a las características más relevantes del envejecimiento cutáneo del tercio superior de la cara. Se incluyen las arrugas de la frente en reposo y movimiento, arrugas glabellares en reposo y movimiento, arrugas de las “patas de gallo” en reposo y movimiento, y por último la posición de las cejas en el hombre en reposo y posición de las cejas en las mujeres en reposo. Cada ítem se valora en cinco grados de severidad.

✓ *Escala del tercio medio de la cara* (Carruthers et al, 2012).

Escala fotonumérica que evalúa cinco ítems del envejecimiento del tercio medio de la cara. Dividen la región en tres zonas, que serían el hueco infraorbitario, la mitad superior de las mejillas y la mitad inferior de las mejillas. A su vez se realizan cinco fotografías panorámicas con distinta perspectiva y se evalúan en cinco grados de severidad.

✓ *Escala del tercio inferior de la cara* (Narins et al, 2012).

Escala fotonumérica donde se evalúan ocho ítems del tercio inferior de la cara. Se incluyen los surcos nasogenianos, surcos de marioneta, arrugas del labio superior, arrugas del labio inferior, volumen del labio superior, volumen del labio inferior, comisuras labiales y línea mandibular. Cada uno de ellos con cinco diferentes grados de severidad.

- ✓ *Escala validada para el volumen del cuello* (Sattler et al, 2012).

Escala fotonumérica con vista frontal y lateral del cuello para valorar su volumen. Cuenta con cinco grados de severidad.

- ✓ *Escala para valoración global de la cara* (Rzany et al, 2012).

En realidad, esta escala es conjunción de las 4 escalas anteriores , utilizando las 20 subescalas que las conforman. Valora una gran cantidad de localizaciones y es muy exacta, pero de difícil aplicación práctica diaria.

- ✓ *Escala validada para las manos* (Carruthers et al, 2008)

Escala fotonumérica que divide el envejecimiento de la zona en cinco grados en función de la pérdida del componente graso del dorso de la mano.

Las clasificaciones anteriores son válidas y muy útiles sobre todo cuando se intenta caracterizar el fotoenvejecimiento de zonas muy localizadas. No obstante, actualmente las clasificaciones sobre fotoenvejecimiento cutáneo más utilizadas siguen siendo la de Fitzpatrick (Fitzpatrick et al, 1996) (tabla 5) y sobre todo la de Glogau (Glogau, 1996; Glogau, 1997) (Tabla 6). Esta última, además de cuantificar las arrugas, considera otras características de la piel fotoenvejecida.

Clase	Score	Arrugas	Grado de elastosis
I	1-3	Arrugas finas	Leve (finos cambios en la textura con líneas finas sutiles).
II	4-6	Arrugas finas a moderadas, número moderado de líneas	Moderada (elastosis papular, pápulas individuales con translucencia amarilla, discromía).
III	7-9	Arrugas finas a profundas, numerosas líneas. Puede presentar pliegues cutáneos.	Severa (elastosis multipapular y confluyente, engrosamiento cutáneo).

Tabla 5.- Clasificación del fotoenvejecimiento de Fitzpatrick (Fitzpatrick, 1996).

Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV
20-30 años	30-40 años	40-60 años	Más de 60 años
Sin arrugas	Arrugas dinámicas	Arrugas estáticas	Sólo arrugas
Sin pigmentación o leve	Léntigos y queratosis. Pigmentación moderada	Discromías, queratosis, telangiectasias	Color amarillento ceniza. Cáncer de piel
Necesita poco maquillaje	Maquillaje y crema son suficientes	El maquillaje es habitual y no suficiente	El maquillaje se agrieta

Tabla 6.- Clasificación del fotoenvejecimiento de Glogau (Glogau, 1996; Glogau, 1997).

4.4.- FOTOENVEJECIMIENTO, DAÑO ACTÍNICO Y CÁNCER CUTÁNEO

Para comprender mejor la relación entre el proceso de envejecimiento cutáneo y el cáncer de piel se debe realizar la distinción entre signos de fotoenvejecimiento y de daño actínico. En los primeros participan una serie de cambios tanto fisiológicos como patológicos cutáneos originados por la interacción crónica entre la radiación UV y la piel. En cambio, en el daño actínico se hace referencia exclusivamente a aquellas lesiones producidas por la exposición solar que acompañan o participan en el proceso de carcinogénesis

cutánea. Las manifestaciones clínicas más características de este daño actínico son la queratosis actínica y la queilitis actínica.

Los principales tipos de cáncer de piel se relacionan de forma diferente con los procesos de fotoenvejecimiento y con la presencia de signos de daño actínico. Como ocurre con el carcinoma espinocelular, estas lesiones pueden actuar como precursoras, mientras que para el carcinoma basocelular o el melanoma ser tan solo un marcador del tipo de exposición solar recibida por el individuo. Por este motivo, su análisis aportará información tanto de la patogenia como de los factores etiológicos implicados en su desarrollo.

Fotoenvejecimiento y carcinoma espinocelular

De los tres tipos de cáncer de piel que estudiamos en nuestro trabajo, ésta es la asociación más clara y evidente. La exposición solar crónica es el principal factor de riesgo de ambos procesos, por lo que suelen estar presentes todas las características del fotoenvejecimiento y del daño actínico en los pacientes que hayan desarrollado un carcinoma espinocelular. La máxima expresión de esta asociación es la queratosis actínica.

El término queratosis actínica, fue acuñado por primera vez por Hermann Pinkus e incluido por Becker en su publicación de la nomenclatura dermatológica en 1959. Etimológicamente traduce una afección (osis) que consiste en un exceso de tejido córneo (querat) inducido por la luz (aktis). En la bibliografía médica también es conocida como queratosis solar o queratosis senil, por la relación con su principal agente etiológico y por su aparición en edades avanzadas, ya que precisa de un número acumulativo elevado de horas de exposición solar para su desarrollo (Barnaby et al, 1997). Clínicamente se manifiesta por la presencia de áreas de piel atrófica, eritematosa y de superficie queratósica. Su prevalencia es muy variable y depende de diferentes factores como el fototipo, el área geográfica estudiada o la edad. Por ejemplo, en Australia se estima una prevalencia cercana al 50 % de la población en algún

momento de la vida, mientras que si analizamos datos más generales como el hemisferio norte, el rango de prevalencia se extiende del 11 % al 25 % (Babilas et al, 2003). En España, el estudio multicéntrico EPIQA estima una prevalencia en nuestro país del 23,5 % a partir de los 45 años, siendo la incidencia mayor en hombres (59,5 %) que en mujeres (40,5 %).

La queratosis actínica se considera como un precursor del carcinoma espinocelular. Cuando aparece es capaz de seguir *tres vías diferenciadas*:

- ✓ *Regresión con desaparición completa*
- ✓ *Persistencia sin transformación en carcinoma*
- ✓ *Progresión a carcinoma espinocelular*

Por ello, se considera a la queratosis actínica como un proceso de continuidad con el carcinoma espinocelular, que no siempre sigue la misma evolución en la vía de desarrollo carcinogénica. En realidad corresponde al espectro de displasia epitelial hasta carcinoma in situ. Entre los factores que marcan la progresión o no de la enfermedad, el más importante es la fotoprotección, aunque existen otros aún no bien conocidos. Se ha intentado calcular la tasa de transformación maligna de las queratosis actínicas en carcinoma espinocelular. Los resultados abarcan amplios rangos, aunque se estima que está próxima al 0,60 % en el primer año y al 2,57 % a los 4 años (Criscione et al, 2009).

Otro proceso importante en relación con el daño actínico y el carcinoma espinocelular es el concepto de campo de cancerización. Inicialmente descrito en 1953 utilizando el cáncer oral como modelo (Slaughter et al, 1953), hace referencia a los cambios locales resultantes de la exposición prolongada de un campo o área de tejido a un carcinógeno que provoca que una amplia zona del mismo se vuelva susceptible al cáncer. En el caso de las queratosis actínicas, no sólo las zonas puntuales donde se presentan son susceptibles al desarrollo de

un carcinoma espinocelular, sino toda la región que ha sido expuesta al factor carcinogénico, en este caso la exposición solar crónica (Jaiswal et al, 2013).

Por todo ello, los pacientes con carcinoma espinocelular presentan mayor número de signos de fotoenvejecimiento (arrugas, léntigos solares, etc.) como daño actínico (queratosis y queilitis actínicas).

Fotoenvejecimiento y carcinoma basocelular

Para el carcinoma basocelular existen más opiniones discordantes que para el carcinoma espinocelular en relación a su asociación con ciertos signos de fotoenvejecimiento. La exposición solar crónica supone para la mayoría de investigadores un factor de riesgo para su desarrollo, por lo que se observa una asociación estadística con el daño actínico, en forma de queratosis actínicas y léntigos solares en zonas fotoexpuestas (Corona et al, 2001).

Un nuevo elemento introducido recientemente en la epidemiología de este cáncer de piel se basa en la observación de que los pacientes que presentan carcinomas basocelulares tienen menor número de arrugas faciales y, por ende, de elastosis actínica a nivel histológico. A partir de esta observación, se han realizado varios estudios sobre casos y controles que sostienen la hipótesis de que la elastosis actínica y la presencia de arrugas faciales podrían ser factores protectores frente a la aparición de carcinomas basocelulares (Brooke et al, 2001; Walther et al, 2004;). Para explicar este fenómeno, postulan la existencia de dos mecanismos o respuestas diferentes para la reparación del colágeno dérmico tras la exposición solar; la respuesta no fibrótica y la fibrótica (Brooke et al, 2001). En la primera, se produce una disminución del número de fibras colágenas y por consiguiente la aparición de arrugas faciales, disminuyendo así la probabilidad de aparición de cáncer de piel. Por el contrario, la respuesta fibrótica conlleva un aumento de las fibras colágenas y angiogénesis local, lo que aumentaría el riesgo de neoformación tumoral. Afirman que la respuesta cutánea no fibrótica está desencadenada por

un tipo de exposición solar crónica, mientras que la fibrótica, que induce a la aparición del carcinoma basocelular, lo está por una exposición solar intermitente. Las hipótesis propuestas en estos trabajos establecen, por tanto, dos vías diferentes de progresión dérmica hacia el fotoenvejecimiento o la fotocarcinogénesis, ante una agresión solar.

Frente a esta nueva hipótesis de las arrugas faciales como factor protector frente al carcinoma basocelular, se encuentran los estudios de Corona (Corona, 2002), que afirman que existen sesgos importantes en los trabajos anteriores, dando lugar a asociaciones estadísticamente significativas, cuando en realidad se trata tan solo de asociaciones espurias.

Fotoenvejecimiento y melanoma

De todos los trabajos que analizan esta relación el más relevante es el metanálisis de Gandini (Gandini et al, 2005). Dividen el daño actínico en dos grupos bien diferenciados. El primero está formado por queratosis actínicas y otros tipos de cáncer de piel, mientras que el segundo lo forman otros indicadores de daño actínico como son los léntigos solares y signos de elastosis solar. Concluyen que el daño actínico en general está asociado con el melanoma, aunque de forma más intensa con la presencia de queratosis actínicas y otros cánceres de piel, que con los signos del segundo grupo. Posteriormente, otros autores (Wendt et al, 2011) apoyan estos resultados, incluyendo además otros parámetros de fotoenvejecimiento como las arrugas faciales y del cuello. Afirman incluso que el daño actínico más relacionado con el melanoma es el que se presenta en la espalda, lo que refuerza su relación con la exposición solar intermitente.

Actualmente, al igual que ocurre con la etiopatogenia, no se analiza el melanoma de forma global, sino que se clasifica en función de su localización para estudiar las características epidemiológicas, como en este caso su relación con el fotoenvejecimiento. La mayoría de trabajos que siguen las directrices de

las vías divergentes del melanoma (Whitemann et al, 2003), concluyen que la presencia de queratosis actínicas en pacientes con melanoma se relaciona sólo con los localizados en cabeza y cuello (Caini et al, 2009; Chang et al, 2009; Nagore et al, 2009; Olsen et al, 2011). Incluso se ha estimado en 20, el número de queratosis actínicas a partir de las cuales se produce la asociación con el melanoma (Whitemann et al, 2003).

Como ocurre en otros aspectos epidemiológicos del cáncer de piel existen también a este respecto trabajos discordantes que no encuentran relación entre el melanoma en general y la presencia de queratosis actínicas, aunque sí con otras características del fotoenvejecimiento como son los léntigos solares (Nikolaou et al, 2008).

IV.- OBJETIVOS



Los objetivos de nuestra investigación son:

- Estudiar las características clínico-patológicas, patrones de exposición solar y fotoenvejecimiento de los pacientes con carcinoma espinocelular, basocelular y melanoma.
- Estudio comparativo de los patrones de exposición solar y los signos de fotoenvejecimiento en los pacientes diagnosticados de dichos tumores.

V.- MATERIAL Y MÉTODOS



1.- MATERIAL



1.1.- AMBITO DE ESTUDIO

El estudio fue inicialmente aprobado por la Comisión de Ética Asistencial del Hospital Reina Sofía y posteriormente por la Comisión de Investigación del Área de Salud VII, Murcia Este, mediante la presentación del proyecto y la solicitud de los correspondientes permisos.

Realizamos un estudio de pacientes que han sufrido un cáncer de piel tipo: carcinoma espinocelular, basocelular o melanoma. Valoramos las características demográficas, clínicas, los patrones de exposición solar, conductas de fotoprotección, factores etiológicos concomitantes y fotoenvejecimiento asociados a cada una de las tres patologías.

El área geográfica que abarca el estudio es el Área de Salud Murcia Este que comprende las siguientes zonas de la región de Murcia: Beniel, Beniaján, Puente Tocinos, Monteagudo, Santomera, Alquerías, Murcia/Santiago el Mayor, Murcia/Barrio del Carmen, Murcia/Floridablanca, Murcia/Llano de Brujas, Murcia/Vistabella.

1.2.- SELECCIÓN DE PACIENTES

La selección de la muestra del estudio la hemos realizado del total de los pacientes intervenidos en el Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia, con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular o melanoma.

Del grupo del melanoma, como se discute más adelante, se excluyen a los pacientes con diagnóstico anatomopatológico de lentigo maligno, debido a que este tipo clínicopatológico tiene una clara relación con el patrón de exposición solar crónico, lo que difiere de manera considerable del resto de los tipos de melanoma y su inclusión podría alterar los resultados globales.

La muestra seleccionada aleatoriamente consta de 186 pacientes:

- ✓ Carcinoma espinocelular: 50 pacientes.
- ✓ Carcinoma basocelular: 85 pacientes.
- ✓ Melanoma: 51 pacientes.

Para formar parte del estudio se incluyen los pacientes citados anteriormente que además reúnan los siguientes **criterios**:

- ✓ Pacientes con extirpación quirúrgica completa del tumor, es decir, biopsia escisional completa.
- ✓ Pacientes capaces de entender y responder los cuestionarios.
- ✓ Pacientes que hayan otorgado su consentimiento para participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

- ✓ Pacientes con cualquier enfermedad o proceso degenerativo propio de la edad, que pueda aportar datos poco fiables durante la entrevista, por lo que será de especial importancia valorar el estado cognitivo del paciente, ya que se estudian variables de exposición solar muy antiguas de la vida del paciente.
- ✓ Historias clínicas con información insuficiente para poder completar todos los datos necesarios del protocolo de estudio.
- ✓ Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de lentigo maligno melanoma.

- ✓ Pacientes que rechacen la inclusión en el estudio o se niegue a la realización de la entrevista.
- ✓ Pacientes que revoquen su consentimiento informado

1.3.- DOCUMENTACIÓN UTILIZADA

✓ Historia clínica del HGU Reina Sofía

Nos permite corroborar los datos de filiación, incluyendo lugar de nacimiento y de residencia de cada individuo del estudio. De ella también se extrae la información sobre los antecedentes patológicos de los pacientes que pueden actuar como posibles factores concomitantes en el desarrollo de cáncer de piel. Entre los que se incluyen:

- *Quemaduras diferentes a las solares* (térmicas, eléctricas, químicas o por bronceado artificial).
- Uso de *cabinas de bronceado artificial*.
- Estar sometido regularmente a *exploraciones radiológicas* o en tratamiento con *radiaciones ionizantes*.
- Estar o haber estado bajo algún *tratamiento inmunosupresor*.

De la historia clínica se extraen también otros datos pertinentes como la edad de inicio, localización, duración y el tipo de tratamiento en relación con los factores de riesgo anteriores.

Sobre los signos de daño actínico, obtenemos de la historia clínica información acerca de la *existencia previa de queratosis actínicas y/o queilitis actínica*.

✓ **Informes de Anatomía Patológica del HGU Reina Sofía**

De estos informes y de la base de datos del Servicio de Anatomía Patológica obtenemos la información necesaria sobre el tumor cutáneo, subtipo anatomopatológico, localización del tumor y, en el caso del grupo del melanoma, el índice de Breslow y el nivel de Clark.

- Índice de Breslow (Breslow, 1970): espesor tumoral medido con un micrómetro ocular desde la parte superior de la capa granulosa de la epidermis hasta la profundidad máxima de invasión tumoral.
- Nivel de Clark (Clark et al, 1969): medida de espesor menos exacta que la anterior, basada en el nivel anatómico de invasión tumoral.
 - I: limitado a la epidermis.
 - II: comienza a invadir la dermis papilar.
 - III: alcanza toda la dermis papilar.
 - IV: invade dermis reticular.
 - V: invade tejido celular subcutáneo.

✓ **Protocolo de recogida de datos**

Es el documento principal del estudio. En él se recogen todos los datos anteriores y su función primordial es recabar la información referente a la exposición solar del individuo a lo largo de su vida hasta el momento del diagnóstico del cáncer de piel.

Este protocolo validado pertenece al Grupo de Oncología Cutánea del Departamento de Dermatología de la Universidad de Granada. Le hemos añadido varios ítems para adaptarlo a los enfoques actuales en

epidemiología del cáncer cutáneo. Estas modificaciones hacen referencia a la inclusión en el cuestionario del número de nevus de los pacientes con melanoma (Echeverría et al, 2014), duración y momento de inicio de la exposición a cabinas de bronceado artificial (Boniol et al, 2012), utilización de medidas de fotoprotección distintas a los filtros solares (Bandi et al, 2010) y la cuantificación del número de queratosis actínicas (Whiteman et al, 2003).

Los datos referentes a la exposición solar que recogemos en el cuestionario son los siguientes:

- Exposición solar crónica: en nuestro estudio hace referencia al número total de horas en las que el paciente ha estado expuesto al sol durante su vida laboral. En primer lugar, dividimos los trabajos en función de si se desempeñan al aire libre o no. En esta parte de la entrevista reconstruimos la vida profesional completa del sujeto. Tenemos en cuenta cualquier actividad laboral fotoexpuesta que se haya realizado al menos durante 6 meses. Sólo se tienen en cuenta las horas que durante la jornada laboral se está expuesto al sol. No consideramos como trabajos al aire libre aquellos en los que sólo esporádicamente y no por el desempeño habitual del mismo se esté fotoexpuesto.

Para estudiar la relación entre cada uno de los tipos de cáncer de piel y este tipo de patrón de exposición clasificamos dicha exposición de tres formas diferentes:

- Pacientes fotoexpuestos y no fotoexpuestos, según hubieran presentado este tipo de exposición a lo largo de la vida. De esta forma se pretende evitar la dispersión estadística que se produce cuando se analizan los resultados de los grupos tan sólo por el número de horas de exposición.

- En función del número de horas de exposición. Dichas horas se dividieron en cuatro grupos (0-10.000, 10.000-50.000, 50.000, >100.000), que corresponden a exposiciones bajas, intermedias y altas.
 - Media de horas de exposición solar crónica. Su comparación entre los distintos tipos tumorales permite poner de manifiesto si existen diferencias significativas en el número de horas de exposición.
- Exposición solar intermitente: Consideramos este tipo de exposición como la experimentada durante los periodos vacacionales del individuo. Para su cuantificación preguntamos el número de semanas de vacaciones al año y detallamos cronológicamente donde las ha disfrutado a lo largo de su vida. Indagamos sobre el número medio de horas al día en los que ha estado fotoexpuesto durante los distintos periodos.
- Debido a la importancia de este tipo de exposición solar y del momento en el que se recibe en la génesis del cáncer de piel, separamos en nuestro estudio el número de horas recibidas durante la infancia y adolescencia (menores de 20 años) de las recibidas en la edad adulta (mayores de 20 años). Además, cuantificamos por separado las horas dentro de franjas horarias de mayor radiación ultravioleta (10 am-17 horas) y de menor (antes de las 10 am y después de las 17 horas).
- Para estudiar la relación entre cada uno de los tipos de cáncer de piel y este tipo de patrón de exposición clasificamos dicha exposición en las mismas tres categorías que lo hacíamos para la exposición crónica. La principal diferencia con la anterior es que el

número de horas de exposición intermitente se clasifican en cuatro grupos (<1.000, 1.000-2.000, >2.000), que corresponden a exposiciones bajas, intermedias y altas.

- Exposición solar durante actividades al aire libre: Cuantificamos el número total de horas de exposición de los sujetos del estudio durante la práctica de deportes o cualquier otra actividad al aire libre que se realice de forma regular. Al tratarse de una actividad frecuente, el número de horas realizadas durante los periodos vacacionales son descontadas del grupo anterior.

Para estudiar la relación entre cada uno de los tipos de cáncer de piel y este tipo de patrón de exposición clasificamos dicha exposición en las mismas tres categorías que lo hacíamos para el resto de exposiciones. La principal diferencia con el resto es que el número de horas de exposición recibida durante actividades recreativas se clasifican en cuatro grupos (< 5.000, 5.000-10.000, > 10.000), que corresponden a exposiciones bajas, intermedias y altas.

- Exposición solar aguda: en nuestro estudio hace referencia a las quemaduras solares. Para considerarlas como tal, éstas deben ser dolorosas, producir descamación o ampollas al menos durante 48 horas (Olsen et al, 2011). Las cuantificamos y las dividimos según se hayan producido antes o después de los 20 años. También indagamos sobre la localización de las mismas para comprobar si han afectado a la zona en la que posteriormente ha aparecido el cáncer de piel.
- Utilización de medidas fotoprotectoras: Se consideran todas aquellas, utilizadas de manera regular, cuya finalidad es reducir la cantidad de radiación UV que alcanza la piel en los periodos de exposición solar. Se clasifican en medidas físicas (ropa de manga

larga, sombrero, sombrillas, etc.), y químicas, que hacen referencia fundamentalmente a la utilización de filtros solares.

✓ **Exploración física de los pacientes del estudio**

Se lleva a cabo durante la entrevista al paciente. Los parámetros relevantes y que incluimos en el estudio son:

- *Fototipo:* Es la capacidad eritematógena y melanógena de la piel frente a la exposición solar. La clasificación que utilizamos es la propuesta por Fitzpatrick (Pathak et al, 1976), que posteriormente ha sido modificada para incluir a todas las razas. Clasifica en 6 grupos los distintos fototipos (Tabla fototipos de Fitzpatrick).

FOTOTIPO CUTÁNEO	FENOTIPO	REACCIÓN FRENTE A LA EXPOSICIÓN A RUV
I	Individuos de piel muy clara, blanco-lechosa, ojos azules, pelirrojos y con pecas en la piel.	Se quema de forma inmediata, presentando quemaduras solares. No se pigmenta nunca o casi nunca.
II	Individuos de piel clara, blanca, pelo rubio, ojos azules y pecas.	Se quema fácilmente, descama y pigmenta ligeramente.
III	Razas caucásicas europeas de piel blanca	Se quema moderadamente y se pigmenta correctamente
IV	Individuos de piel morena, con pelo y ojos oscuros (mediterráneos, mongoles, orientales)	Se quema mínimamente y pigmenta con facilidad y de forma inmediata al exponerse al sol.
V	Individuos de piel muy morena (amerindios, indostánicos, árabes e hispanos)	Rara vez se quema. Pigmenta con facilidad e intensidad.
VI	Razas negras	No se quema nunca y se pigmenta intensamente

Tabla .- Clasificación de Fitzpatrick de los fototipos cutáneos (Pathak et al, 1976).

- Fotoenvejecimiento: Exploramos a los pacientes del estudio y valoramos diferentes características relacionadas con daño actínico y con fotoenvejecimiento:
 - Presencia de condiciones precancerosas cutáneas, como queratosis actínicas y/o queilitis actínica.
 - Piel losángica: la consideramos como tal cuando el paciente presenta una piel más envejecida de lo esperado por la edad, como consecuencia del fotoenvejecimiento.
 - Desdiferenciación del borde rojo: pérdida de las características habituales del bermellón. Palidecimiento, descamación superficial e inicio de la pérdida del límite cutáneo-mucoso del mismo.
 - Patrón de arrugas periorcarias (Carruthers et al, 2008): cuantificamos estas arrugas en una escala numérica de 5 puntos:
 - 0: sin arrugas
 - 1: arrugas muy finas
 - 2: arrugas finas
 - 3: arrugas moderadas
 - 4: múltiples arrugas
 - Patrón de arruga submentoniana: dividimos en tres grados en función de si ésta es ligera, moderada o intensa.
 - Clasificación de Glogau del fotoenvejecimiento cutáneo (Glogau, 1996; Glogau, 1997), recogida en la tabla clasificación del fotoenvejecimiento de Glogau.

1.4.- VARIABLES DEL ESTUDIO

Todas las variables de nuestro estudio quedan recogidas en los cuestionarios que utilizamos para realizar la entrevista a los pacientes incluidos en el mismo:

VARIABLE GRUPO

- ✓ **Carcinoma espinocelular**
- ✓ **Carcinoma basocelular**
- ✓ **Melanoma**

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

- ✓ **Sexo**
 - Varón
 - Mujer

- ✓ **Edad** del paciente cuando se diagnosticó el cáncer de piel

VARIABLES CLÍNICAS

- ✓ **Fototipo** (I-VI de la clasificación de Fitzpatrick)

- ✓ **Subtipo anatomopatológico del tumor**
 - Carcinoma basocelular nodular, superficial, multicéntrico, esclerodermiforme y otros (incluyen otros subtipos y las formas mixtas de los anteriores).

Material y métodos

- Carcinoma espinocelular bien diferenciado, moderadamente diferenciado, indiferenciado y otros (incluye otros subtipos anatomopatológicos de carcinoma espinocelular).
 - Melanoma de extensión superficial, lentigo maligno melanoma, nodular, lentiginoso acral y otros (incluye otros subtipos anatomopatológicos de melanoma).
- ✓ **Localización del tumor**
- ✓ Otras variables incluidas solo para los casos de melanoma
- **Índice de Breslow** en milímetros
 - **Nivel de Clark** (I-V)

VARIABLES DE EXPOSICIÓN

- ✓ **Profesión**
- Fotoexpuesta
 - No fotoexpuesta
- ✓ **Exposición solar crónica** (número de horas)
- ✓ **Exposición solar intermitente antes de los 20 años** (número de horas)
- Entre las 10-17 horas
 - Antes de las 10 am o después de las 17 horas
- ✓ **Exposición solar intermitente después de los 20 años** (número de horas)
- Entre las 10-17 horas
 - Antes de las 10 am o después de las 17 horas

- ✓ **Exposición solar durante actividades al aire libre** (número de horas)

- ✓ **Quemaduras solares** (número)
 - Quemaduras solares antes de los 20 años (número)
 - Quemaduras solares después de los 20 años (número)
 - Localización de las quemaduras solares
 - Quemadura solar en el área donde se sitúa el cáncer de piel
 - Quemadura solar no localizada en el área donde se sitúa el cáncer de piel

- ✓ **Exposición a radiación UV en cabinas de bronceado**
 - Si exposición
 - Número de minutos de exposición
 - Inicio de la exposición antes de los 20 años
 - Inicio de la exposición después de los 20 años
 - No exposición

VARIABLES OTROS FACTORES DE RIESGO

- ✓ **Exposición a radiaciones ionizantes**
 - Localización de las radiaciones ionizantes
 - Edad de inicio de la exposición a radiaciones ionizantes

- ✓ **Exposición a tratamiento inmunosupresor**
 - Duración del tratamiento inmunosupresor en años

- Edad de inicio del tratamiento inmunosupresor

VARIABLES FOTOPROTECCIÓN

✓ **Utilización de fotoprotectores químicos**

- Si utilización
 - Años de uso de fotoprotectores químicos
- No utilización

✓ **Utilización de fotoprotectores físicos**

- Si utilización
 - Años de uso de fotoprotectores físicos
- No utilización

VARIABLES FOTOENVEJECIMIENTO

✓ **Precáncer cutáneo**

- Sí precáncer cutáneo
- No precáncer cutáneo

✓ **Queratosis actínicas (número)**

✓ **Queilitis actínica**

- Si queilitis actínica
- No queilitis actínica

✓ **Piel losángica**

- Si piel losángica
- No piel losángica

- ✓ **Desdiferenciación del bermellón**
 - Sí desdiferenciación
 - No desdiferenciación

- ✓ **Patrón de arrugas periorculares** de Carruthers (Carruthers, 2008))
 - 0-4

- ✓ **Patrón de arruga submentoniana**
 - 1-3

- ✓ **Clasificación de fotoenvejecimiento** de Glogau (Glogau, 1996)
 - I-V

2.- METODOS



Material y métodos

El estudio se ha llevado a cabo mediante la realización de una entrevista estructurada y exploración física de los pacientes con cáncer de piel, de tipo carcinoma espinocelular, basocelular y melanoma. Consta de 186 pacientes, con la distribución mencionada anteriormente. Mediante ambos procedimientos se han estudiado las variables citadas.

Las entrevistas y la exploración física se han llevado a cabo siempre por dermatólogos. Para estandarizar los resultados obtenidos por parte de los entrevistadores, se ha seguido el manual de utilización del que dispone el protocolo de recogida de datos utilizado.

Mediante dicha entrevista estructurada, la historia clínica del paciente y el informe anatomopatológico se estudiaron las variables demográficas, clínicas, de exposición y de fotoprotección; mientras que mediante la exploración física se estudiaron las variables de fotoenvejecimiento.

A las observaciones obtenidas se les ha aplicado el siguiente método estadístico.

1.1.- MÉTODO ESTADÍSTICO

Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables cuantitativas mediante la media y desviación típica, y para la descripción de las variables cualitativas se han utilizado las frecuencias absolutas y relativas. Para la comparación de las variables cualitativas, se han realizado análisis de tablas de contingencia mediante el test de la X^2 de Pearson, complementado con el análisis de residuos. Para comparar las variables cualitativas con las cuantitativas se han realizado análisis de comparación de medias mediante el test de Brown-Forsythe, previa comparación de varianzas complementado con comparaciones de medias dos a dos. En los casos necesarios se han realizado transformaciones normalizadas. Se ha utilizado el paquete estadístico SPSS-19.

VI.- RESULTADOS



1.- ESTUDIO DESCRIPTIVO



CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Estudiamos 186 pacientes de los cuales 111 eran varones (59,7 %) y 75 mujeres (40,3 %). El fototipo predominante fue el II (49,5 %), seguido del III (47,3 %), IV (2,1 %) y I (1,1 %).

TIPO DE CÁNCER

La siguiente tabla muestra la distribución por tipo de cáncer de la muestra.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Carcinoma espinocelular	50	26,9
Carcinoma basocelular	85	45,7
Melanoma	51	27,4
Nº Total	186	100

Tabla 7.- Distribución de los pacientes de la muestra por tipo de cáncer de piel.

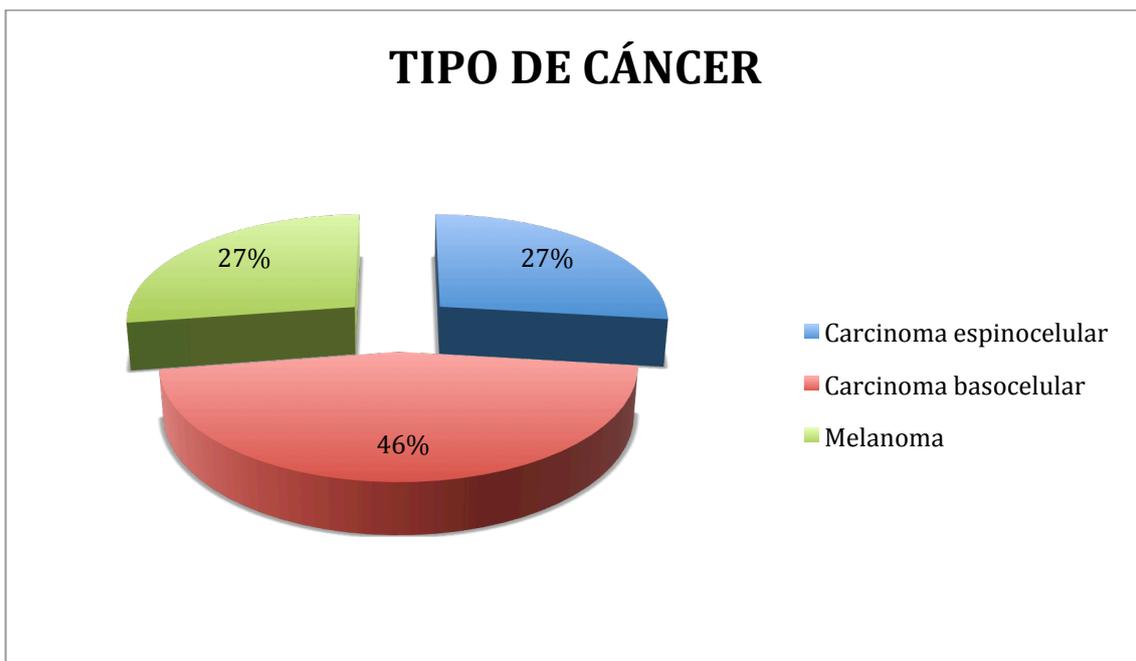


Figura 17.- Porcentaje de pacientes de la muestra por grupos de cáncer de piel.

LOCALIZACIÓN

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Cabeza y cuello	105	56,4
Tronco	39	21
Extremidades superiores	21	11,3
Extremidades inferiores	21	11,3
Nº Total	186	100

Tabla 8.- Distribución de los pacientes de la muestra por localización tumoral.

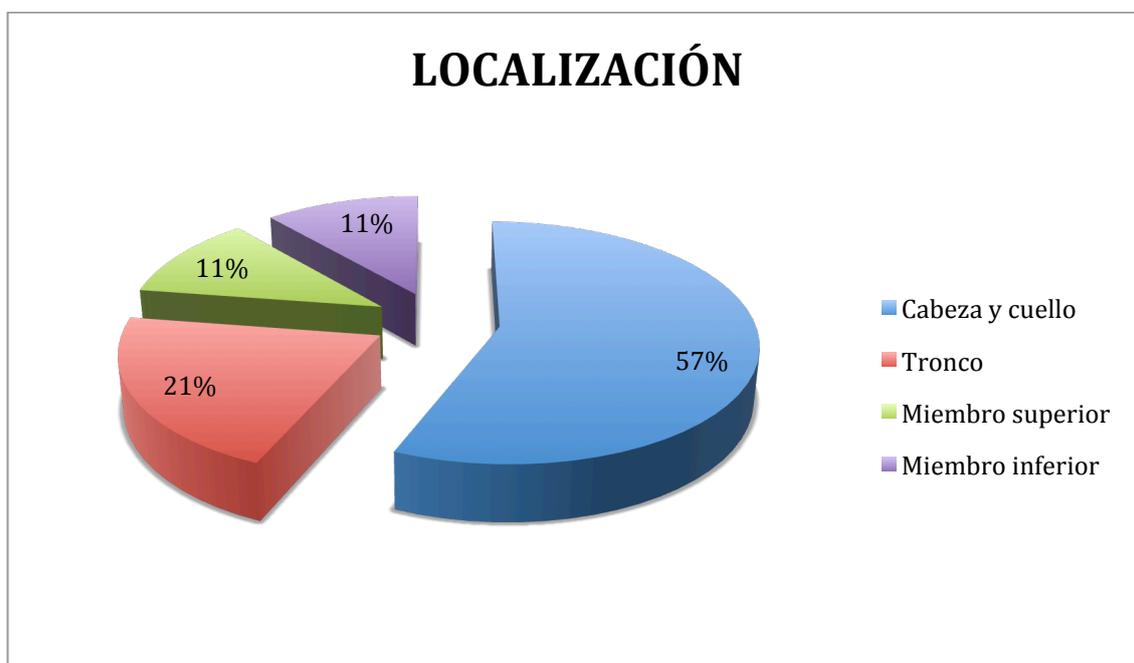


Figura 18.- Porcentaje de tumores en cada localización tumoral.

La **localización** predominante fue la cabeza y cuello (56,4 %), seguida del tronco (21 %) y con el mismo número de casos las extremidades inferiores y superiores (11,3 %).

UTILIZACION DE MEDIDAS FOTOPROTECTORAS

	FRECUENCIA	PROPORCIÓN	IC 95 %
SI	118	63	(56-70)
NO	68	37	(33-41)
TOTAL	186	100	

Tabla 9.- Distribución de la utilización de medidas fotoprotectoras en pacientes con cáncer de piel.



Figura 19.- Porcentaje de pacientes con cáncer de piel que utilizan medidas fotoprotectoras.

El porcentaje de pacientes con cáncer de piel que utilizaron cualquier tipo de medida de fotoprotección es mayor que los que no lo hacen. Mediante el contraste de una proporción podemos decir que más de 57 % de los pacientes que han sufrido un carcinoma espinocelular, carcinoma basocelular o melanoma, han utilizado o utilizan algún tipo de medida fotoprotectora, con una $p < 0,05$.

QUEMADURAS SOLARES

	FRECUENCIA	PROPORCIÓN	IC 95 %
SI	143	77	(73-81)
NO	43	33	(29-37)
TOTAL	186	100	

Tabla 10.- Distribución de quemaduras solares en pacientes con cáncer de piel.



Figura 20.- Porcentaje de pacientes con cáncer de piel que han sufrido quemaduras solares.

El porcentaje de pacientes con cáncer de piel que ha sufrido quemaduras solares es mayor que los que no lo hacen. Mediante el contraste de una proporción podemos decir que más de 71 % de los pacientes que han sufrido un carcinoma espinocelular, carcinoma basocelular o melanoma, han sufrido alguna quemadura solar a lo largo de su vida, con una $p < 0,05$.

EXPOSICIÓN A RADIACIÓN UV EN CABINAS DE BRONCEADO

El 2 % de los pacientes del estudio habían estado expuestos a radiación UV procedente del uso de cabinas de bronceado. Correspondían a: 2 melanomas, 1 carcinoma basocelular y 1 carcinoma espinocelular. Ninguno de ellos superó los 200 minutos acumulados de exposición.

Debido a la escasa prevalencia detectada en el estudio de este tipo de exposición no se realizaron comparaciones con esta variable, al igual que no conllevó alteraciones con el resto de exposiciones solares.

VARIABLES OTROS FACTORES DE RIESGO

En este apartado se estudiaron otros factores de riesgo que pueden aumentar la susceptibilidad a desarrollar cáncer de piel.

El 6,4 % de los pacientes del estudio habían estado expuestos de forma regular a **radiaciones ionizantes**, aunque en ningún caso la zona irradiada correspondió posteriormente con el área en la que se localizó el cáncer de piel.

El 4,8 % de los pacientes del estudio habían recibido **tratamiento inmunosupresor** durante más de 6 meses. Correspondían a: 5 carcinomas basocelulares, 3 carcinomas espinocelulares y 1 melanoma. El tiempo medio de tratamiento inmunosupresor fue de 3,2 años.

La baja prevalencia de estos factores de riesgo concomitantes no influye de forma determinante sobre el resto de variables de exposición.

VARIABLES DE FOTOENVEJECIMIENTO

PRECANCER CUTÁNEO

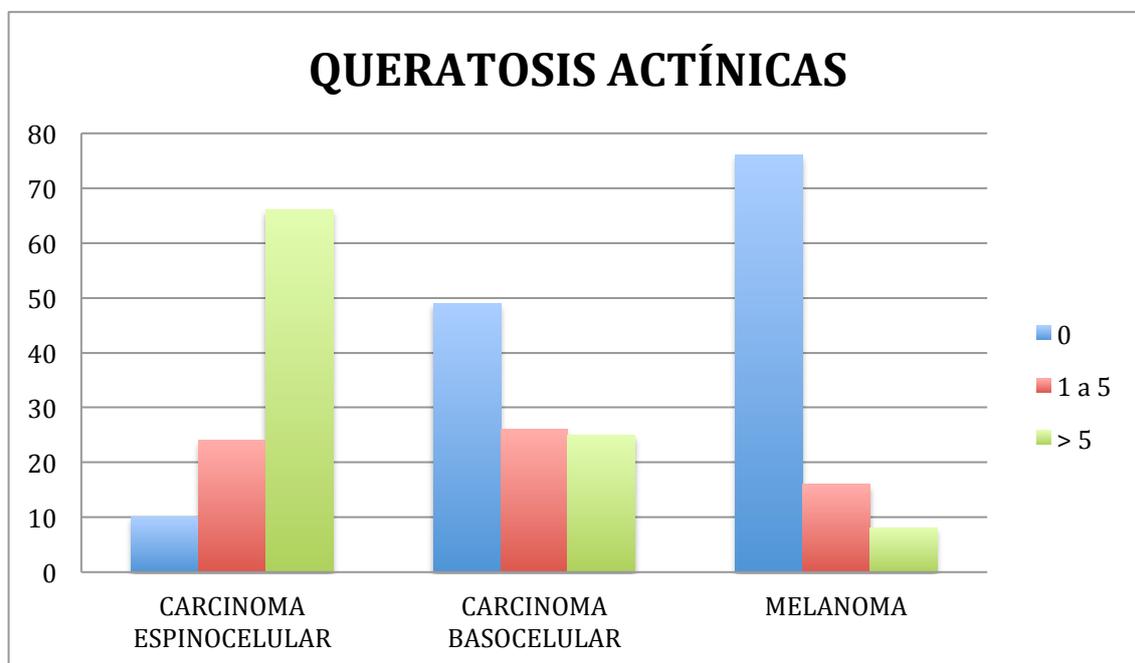


Figura 21.- Porcentaje de pacientes por grupo y número de queratosis actínicas.

En el grupo del carcinoma espinocelular, el 90 % de los pacientes presentaban o habían presentado queratosis actínicas. Del total de pacientes, en el 24 % se evidenció hasta 5 queratosis actínicas y en el 66 % más de 5 queratosis actínicas.

En el grupo del carcinoma basocelular, el 51 % de los pacientes presentaban o habían presentado queratosis actínicas. Del total de pacientes, en el 26 % se evidenciaron hasta 5 queratosis actínicas y en el 25 % más de 5 queratosis actínicas.

En el grupo del melanoma, el 76 % de los pacientes nunca habían sido diagnosticados de queratosis actínicas. Del total de pacientes, en el 16 % se evidenciaron hasta 5 queratosis actínicas y en el 8 % más de 5 queratosis actínicas.

QUEILITIS ACTINICA Y DESDIFERENCIACIÓN DEL BERMELLÓN

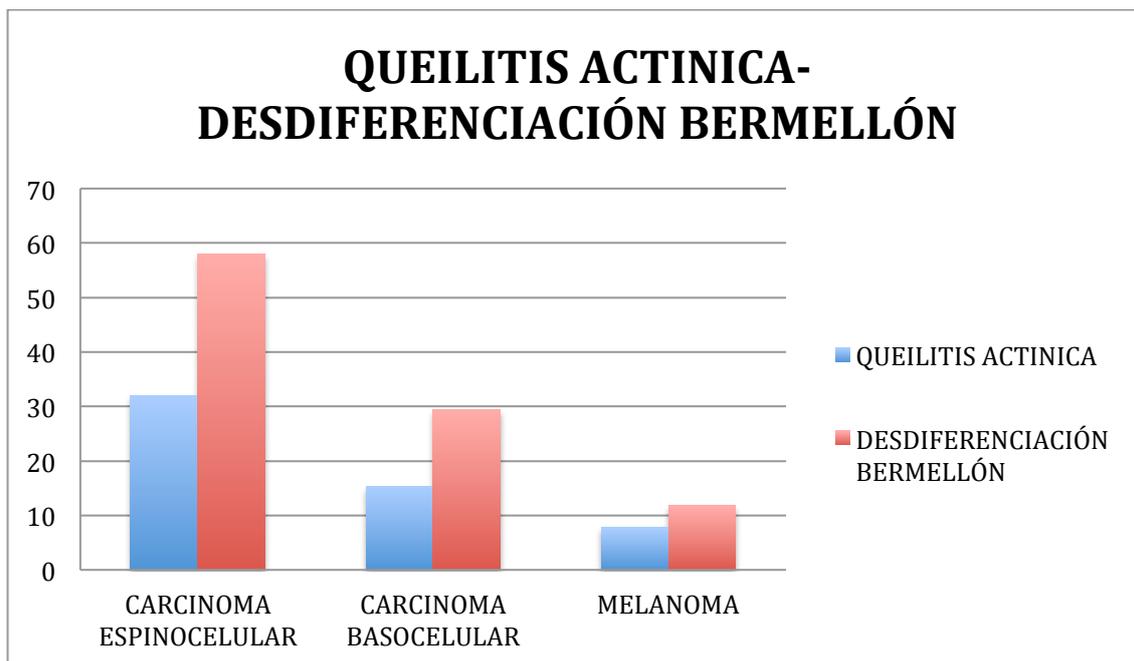


Figura 22.- Porcentaje de pacientes por grupo y presencia de queilitis actínica y desdiferenciación del bermellón.

Los signos de queilitis actínica se presentan de forma más prevalente en el grupo del carcinoma espinocelular (32 %), seguido del carcinoma basocelular (15,3 %) y por último del melanoma (7,8 %).

La desdiferenciación del bermellón como signo aislado de daño actínico del labio afectó a los tres grupos en el mismo orden que el anterior, en un 58 %, 15,3 % y 11,8 % respectivamente.

PIEL LOSÁNGICA

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Carcinoma espinocelular	44	88
Carcinoma basocelular	45	52,9
Melanoma	18	35,3

Tabla 11.- Distribución de la piel losángica en pacientes con cáncer de piel.

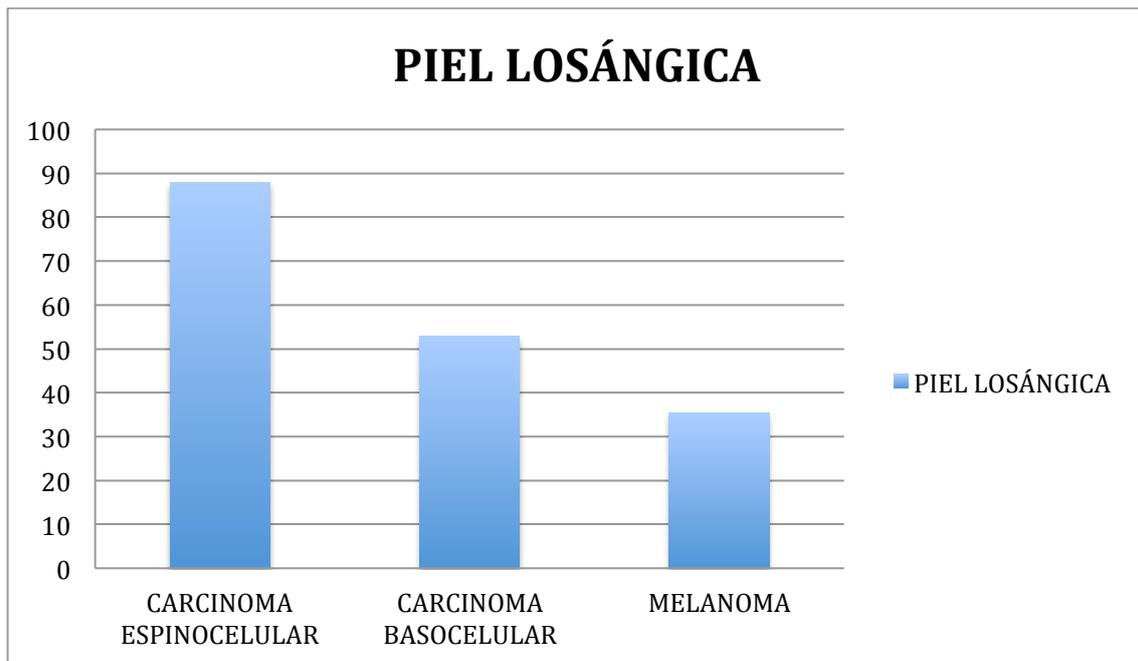


Figura 23.- Porcentaje de pacientes por grupo y presencia de piel losángica.

La presencia de una piel losángica se apreció en el 88 % de los pacientes con carcinoma espinocelular, 52,9 % de los de melanoma y en el 35,3 % de los pacientes con melanoma.

1.1.- GRUPO CARCINOMA ESPINOCELULAR

VARIABLES CLÍNICAS

SUBTIPO ANATOMOPATOLÓGICO

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
CEC bien diferenciado	36	72
CEC moderadamente diferenciado	12	24
CEC indiferenciado	1	2
CEC otros	1	2
Nº Total	50	100

Tabla 12.- Distribución de los subtipos anatomopatológicos tumorales en el grupo del carcinoma espinocelular.

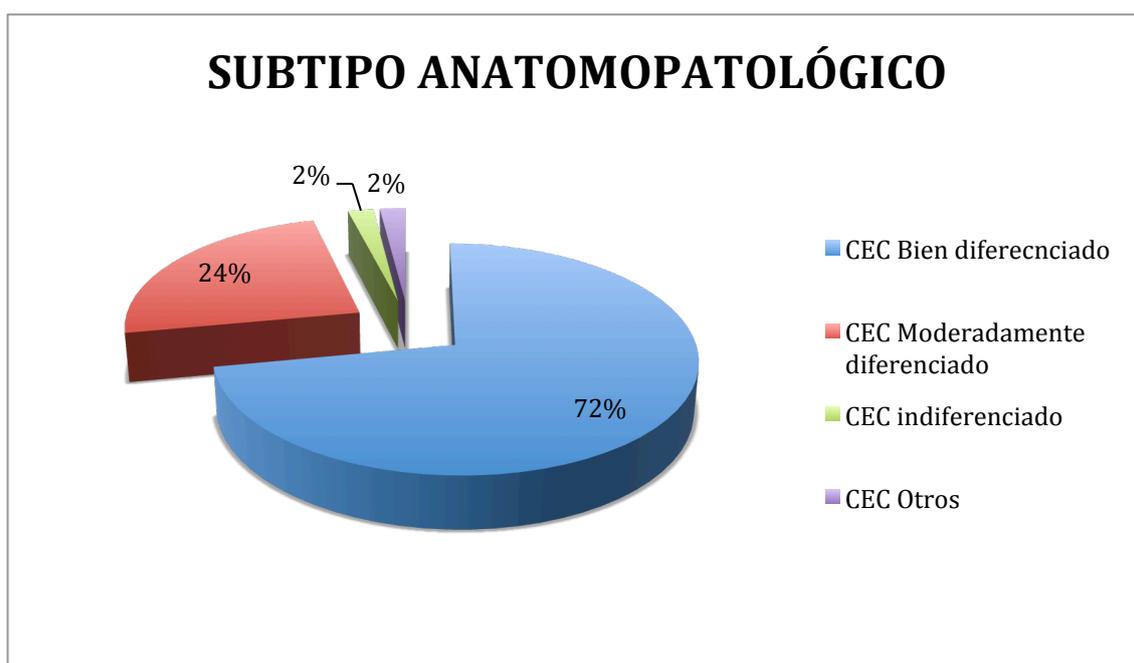


Figura 24.- Porcentaje de los subtipos anatomopatológicos tumorales en el grupo del carcinoma espinocelular.

El subtipo anatomopatológico más frecuente en el grupo del carcinoma espinocelular fue el bien diferenciado (72 %), seguido del moderadamente diferenciado (24 %), y por último el indiferenciado y otras formas de carcinoma espinocelular, ambos con un 2 %.

LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Cabeza y cuello	35	70
Miembro inferior	6	12
Miembro superior	5	10
Tronco	4	8
Nº Total	50	100

Tabla 13.- Distribución por localización tumoral del grupo del carcinoma espinocelular.



Figura 25.- Porcentaje por localización tumoral del grupo del carcinoma espinocelular.

El 70 % de los carcinomas espinocelulares de su grupo se localizaron en la cabeza y cuello, seguidos del miembro inferior (12 %), miembro superior (10 %) y tronco (8 %).

VARIABLES DE EXPOSICIÓN

PATRONES DE EXPOSICIÓN SOLAR

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Exp. Solar crónica	35	70
Exp. Solar intermitente > 20 años (10-17h)	33	66
Exp. Solar intermitente > 20 años (<10h, >17h)	30	60
Exp. Solar actividades al aire libre	23	46
Exp. Solar intermitente < 20 años (10-17h)	20	40
Exp. Solar intermitente < 20 años (<10h, >17h)	17	34

Tabla 14.- Distribución de los patrones de exposición solar en el grupo del carcinoma espinocelular.

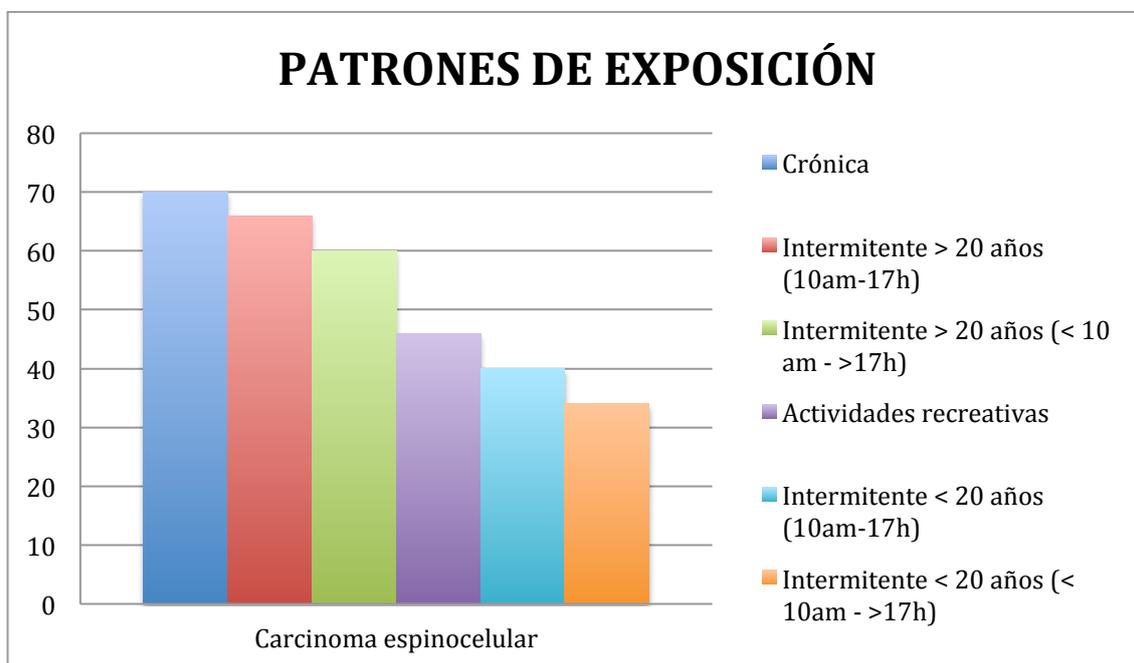


Figura 26.- Porcentaje de exposición a los diferentes patrones en el grupo del carcinoma espinocelular.

El patrón de exposición solar más frecuente en el grupo del carcinoma espinocelular fue la crónica (70 %), seguido de la intermitente después de los 20 años en las horas de máxima intensidad (66 %) y menor intensidad (60 %),

el recibido durante actividades de ocio o actividades al aire libre (46 %) y en último lugar la exposición intermitente antes de los 20 años entre las 10-17 h. (40 %) y fuera de este horario (34%).

QUEMADURAS SOLARES

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0	23	46
1-5	17	34
> 5	10	20
Nº Total	50	100

Tabla 15.- Distribución del número de quemaduras solares en el grupo del carcinoma espinocelular.

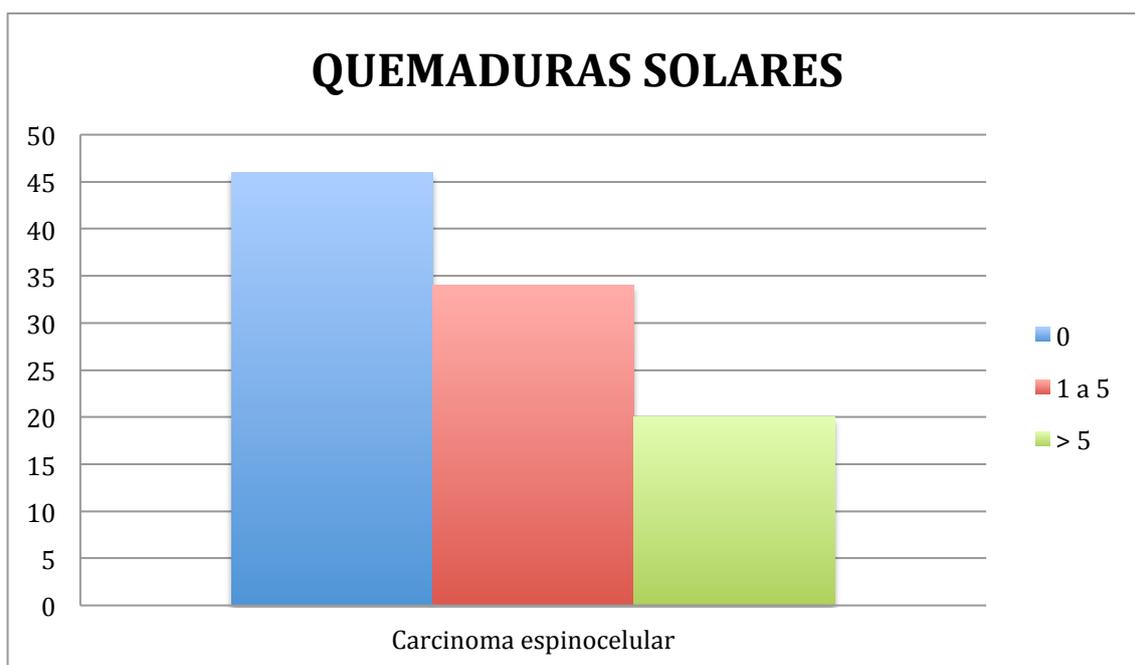


Figura 27.- Porcentaje del número de quemaduras solares en el grupo del carcinoma espinocelular.

En el grupo de carcinoma espinocelular, el 46 % de los pacientes no habían sufrido nunca ninguna quemadura solar. De los que sí las habían presentado, el 34 % habían experimentado hasta 5 quemaduras solares y el 20 % restante, más de 5 quemaduras.

QUEMADURAS SOLARES ANTES DE LOS 20 AÑOS

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0	33	66
1-5	13	26
> 5	4	8
Nº Total	50	100

Tabla 16.- Distribución del número de quemaduras solares producidas antes de los 20 años en el grupo del carcinoma espinocelular.

QUEMADURAS SOLARES DESPUÉS DE LOS 20 AÑOS

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0	34	68
1-5	12	24
> 5	4	8
Nº Total	50	100

Tabla 17.- Distribución del número de quemaduras solares producidas después de los 20 años en el grupo del carcinoma espinocelular.

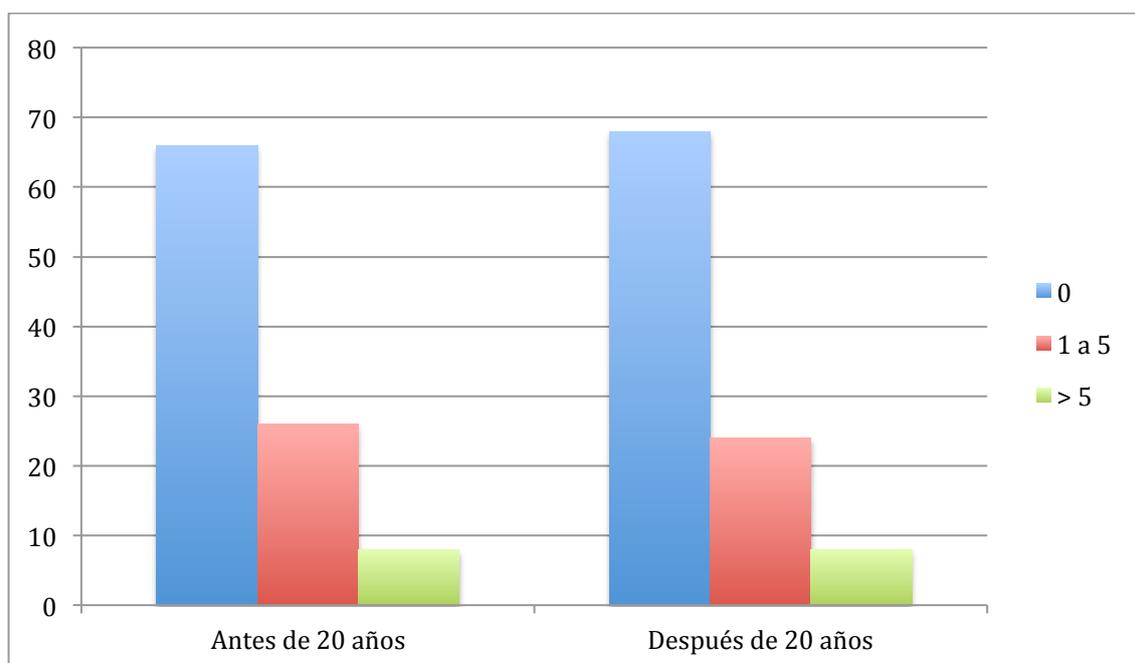


Figura 28.- Porcentaje del número de quemaduras solares producidas antes y después de los 20 años en el grupo del carcinoma espinocelular.

La distribución del número de quemaduras solares en el grupo de pacientes con carcinoma espinocelular es equiparable entre las que se han producido antes y después de los 20 años. En el primer grupo el 66 % de pacientes no han sufrido quemaduras frente al 68 % del segundo grupo. Entre el 26-28 % han tenido hasta 5 quemaduras y el 8 % más de 5 quemaduras solares.

VARIABLES FOTOPROTECCIÓN

UTILIZACIÓN DE MEDIDAS FOTOPROTECTORAS

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SI	35	70
NO	15	30
Nº Total	50	100

Tabla 18.- Distribución de la utilización de medidas fotoprotectoras en el grupo del carcinoma espinocelular.

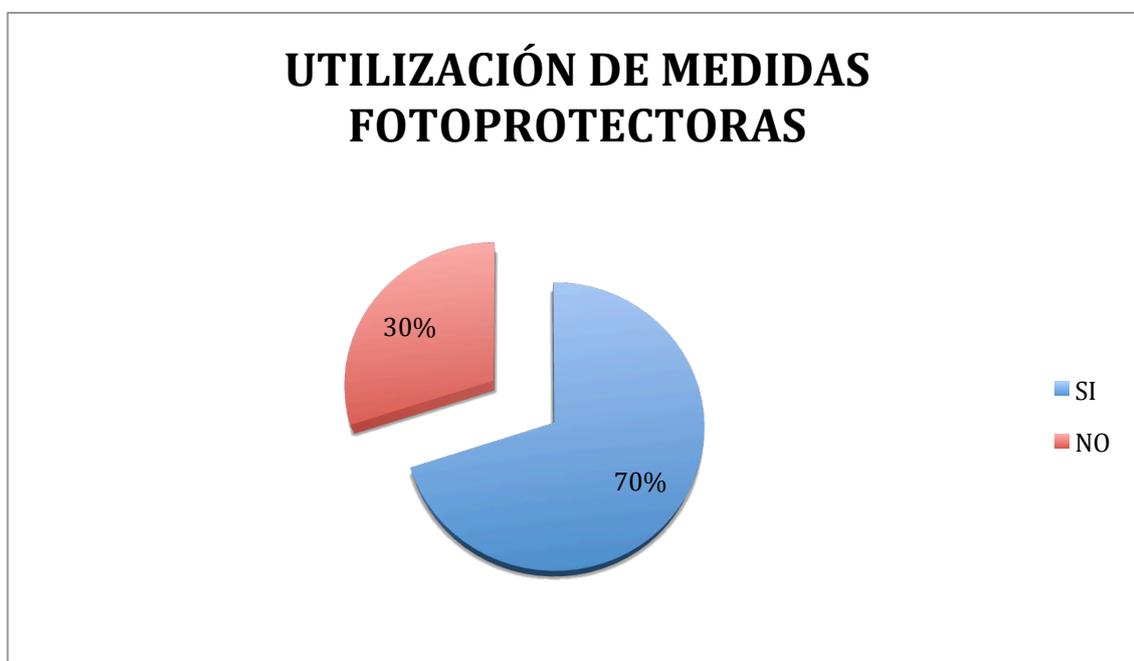


Figura 29.- Porcentaje de la utilización de medidas fotoprotectoras en el grupo del carcinoma espinocelular.

El 70 % de los pacientes del grupo del carcinoma espinocelular han utilizado algún tipo de medida fotoprotectora, tanto física como química en algún momento antes del diagnóstico de su cáncer de piel.

VARIABLES DE FOTOENVEJECIMIENTO

PATRÓN DE ARRUGAS PERIOCULARES Y SUBMENTONIANA

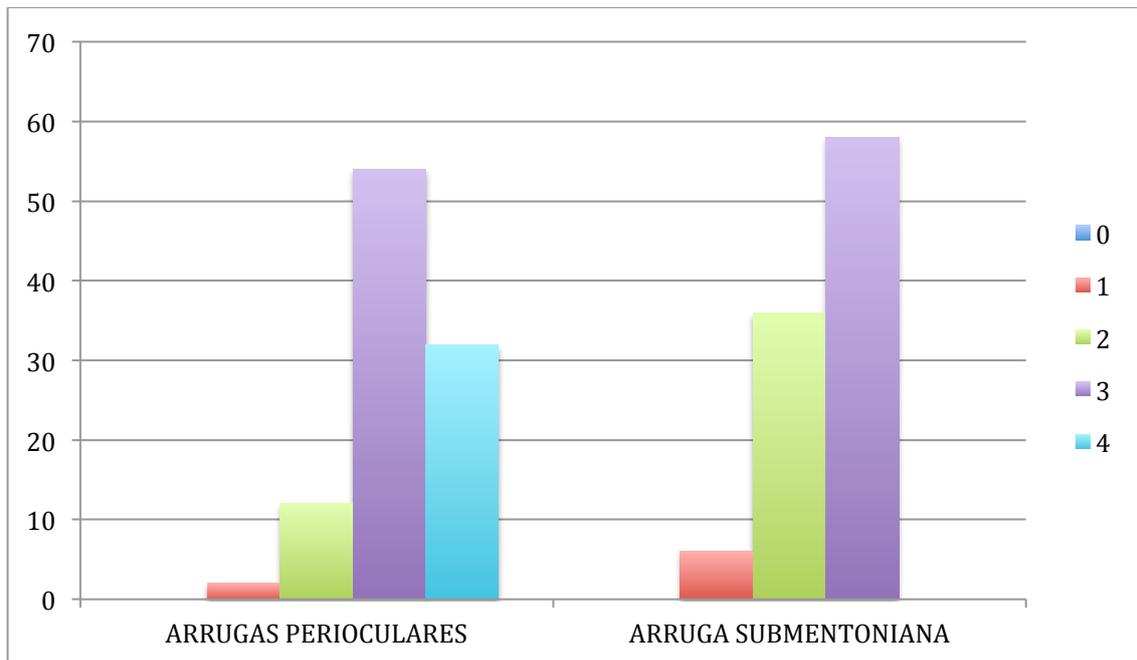


Figura 30.- Porcentaje de puntuación en las escalas de arrugas periorculares y submentoniana en el grupo del carcinoma espinocelular.

En el grupo del carcinoma espinocelular el patrón de arrugas predominante fue el 3 (54 %), seguido del 4 (32 %), el 2 (12 %), el 1 (2 %) y en último lugar el 0 (0 %).

El patrón de arruga submentoniana más frecuente fue el 3 (58%), seguido del 2 (36 %) y por último el 1 (6 %).

CLASIFICACIÓN DE GLOGAU

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
I	0	0
II	2	4
III	17	34
IV	31	62
Nº Total	50	100

Tabla 19.- Distribución de la clasificación de Glogau para el grupo del carcinoma espinocelular.

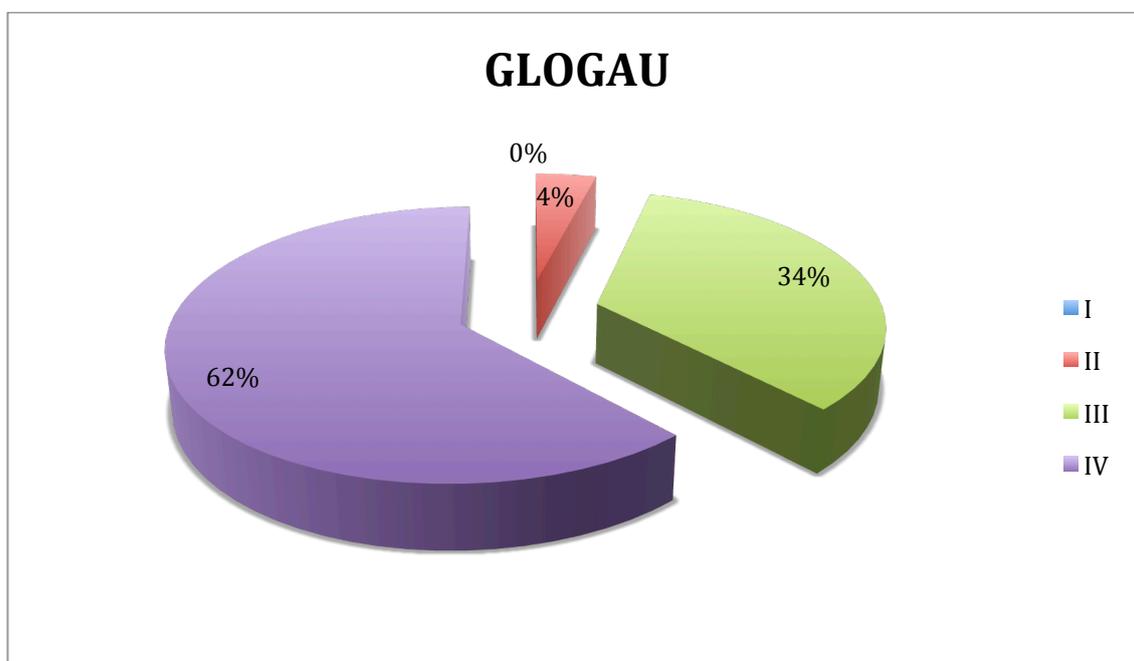


Figura 31.- Porcentaje de pacientes en cada uno de los escalones en la clasificación de Glogau en el grupo del carcinoma espinocelular.

En el grupo del carcinoma espinocelular el patrón de fotoenvejecimiento predominante según la escala propuesta por Glogau fue el IV (62 %), seguido del III (34 %), el II (4 %) y en último lugar el I (0 %).

1.2.- GRUPO CARCINOMA BASOCELULAR

VARIABLES CLÍNICAS

SUBTIPO ANATOMOPATOLÓGICO

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
CBC Nodular	45	52,9
CBC Esclerodermiforme	19	22,4
CBC Superficial	16	18,8
CBC Otros	3	3,5
CBC Multicéntrico	2	2,4
Nº Total	85	100

Tabla 20.- Distribución de los subtipos anatomopatológicos tumorales en el grupo del carcinoma basocelular.

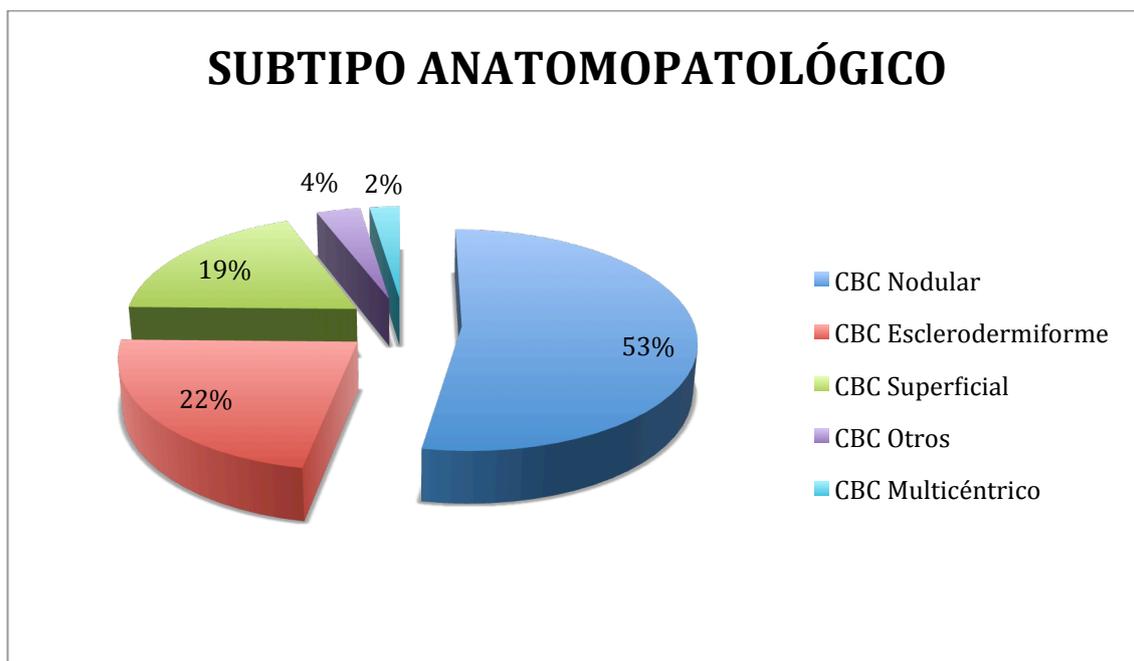


Figura 32.- Porcentaje de los subtipos anatomopatológicos tumorales en el grupo del carcinoma basocelular.

El subtipo histológico más frecuente en el grupo del carcinoma basocelular fue el nodular (52,9 %), seguido del esclerodermiforme (22,4 %), superficial (18,8 %), otras formas de carcinoma basocelular (3,5 %) y por último el multicéntrico (2,4 %).

LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Cabeza y cuello	62	72,9
Tronco	13	15,3
Miembro superior	6	7,1
Miembro inferior	4	4,7
Nº Total	85	100

Tabla 21.- Distribución por localización tumoral del grupo del carcinoma basocelular.



Figura 33.- Porcentaje por localización tumoral del grupo del carcinoma basocelular.

El 72,9 % de los carcinomas basocelulares de su grupo se localizaron en la cabeza y cuello, seguidos del tronco (15,3 %), miembro superior (7,1 %) y miembro inferior (4,7 %).

VARIABLES DE EXPOSICIÓN

TIPOS DE EXPOSICIÓN

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Exp. Solar intermitente > 20 años (10-17h)	76	89,4
Exp. Solar intermitente > 20 años (<10h, >17h)	63	74,1
Exp. Solar intermitente < 20 años (10-17h)	55	64,7
Exp. Solar intermitente < 20 años (<10h, >17h)	50	58,8
Exp. Solar crónica	45	52,9
Exp. Solar actividades al aire libre	29	34,1

Tabla 22.- Distribución de los patrones de exposición solar en el grupo del carcinoma basocelular.

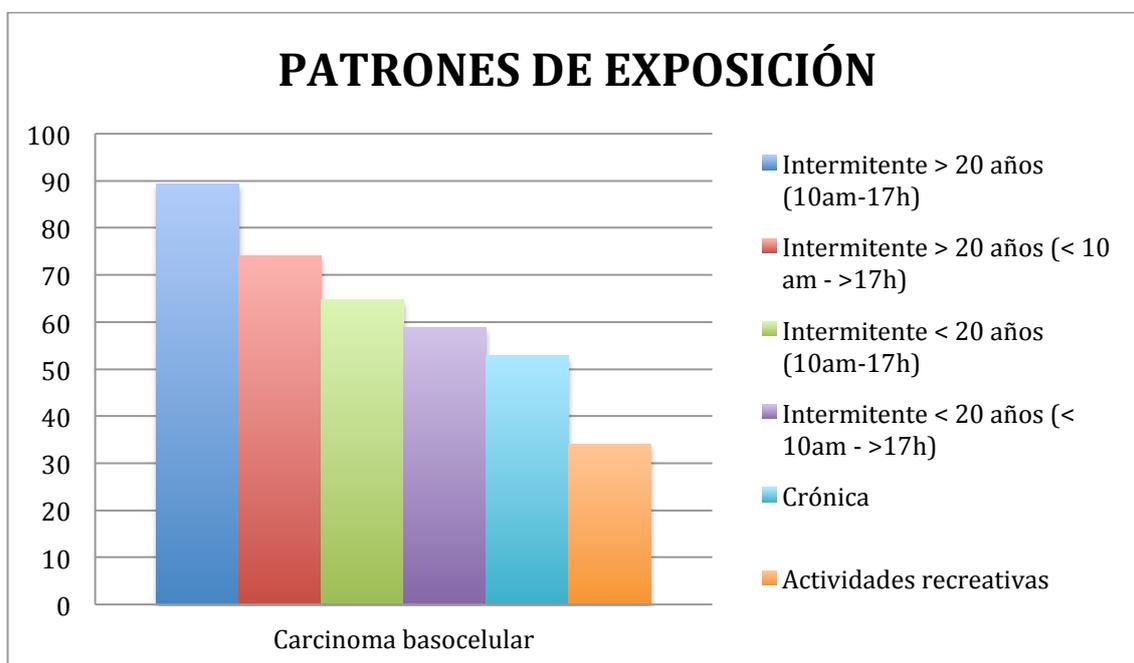


Figura 34.- Porcentaje de exposición a los diferentes patrones en el grupo del carcinoma basocelular.

El patrón de exposición solar más frecuente en el grupo del carcinoma basocelular fue la intermitente después de los 20 años en las horas de máxima

intensidad (89,4 %) y menor intensidad (74,1 %), seguida de la exposición intermitente antes de los 20 años entre las 10-17 h. (64,7 %) y fuera de este horario (58,8 %). Posteriormente se sitúa la exposición crónica (52,9 %) y por último la recibida durante en actividades al aire libre (34,1 %).

QUEMADURAS SOLARES

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0	17	20
1-5	39	45,9
> 5	29	34,1
Nº Total	85	100

Tabla 23.- Distribución del número de quemaduras solares en el grupo del carcinoma basocelular.

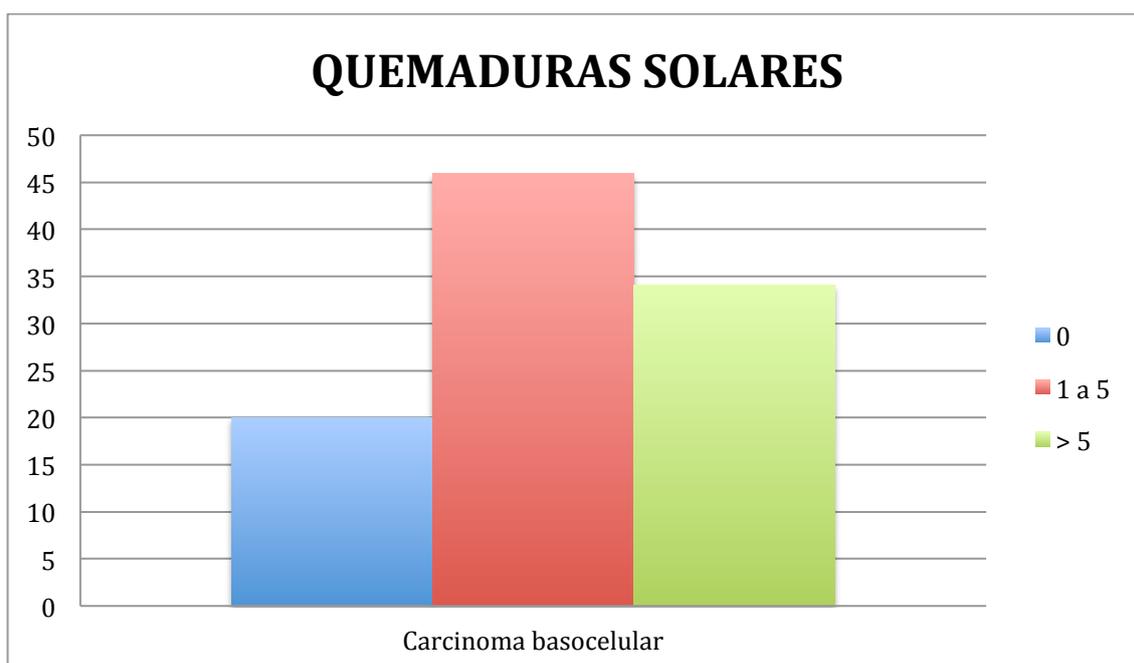


Figura 35.- Porcentaje del número de quemaduras solares en el grupo del carcinoma basocelular.

El 80 % de los pacientes del grupo del carcinoma basocelular había sufrido alguna quemadura solar a lo largo de la vida. De ellos, el 45,9 % habían experimentado entre 1 y 5 quemaduras solares y el 34,1 % más de 5 quemaduras.

QUEMADURAS SOLARES ANTES DE LOS 20 AÑOS

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0	34	40
1-5	34	40
> 5	17	20
Nº Total	85	100

Tabla 24.- Distribución del número de quemaduras solares producidas antes de los 20 años en el grupo del carcinoma basocelular.

QUEMADURAS SOLARES DESPUÉS DE LOS 20 AÑOS

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0	45	52,9
1-5	34	40
> 5	6	7,1
Nº Total	85	100

Tabla 25.- Distribución del número de quemaduras solares producidas después de los 20 años en el grupo del carcinoma basocelular.

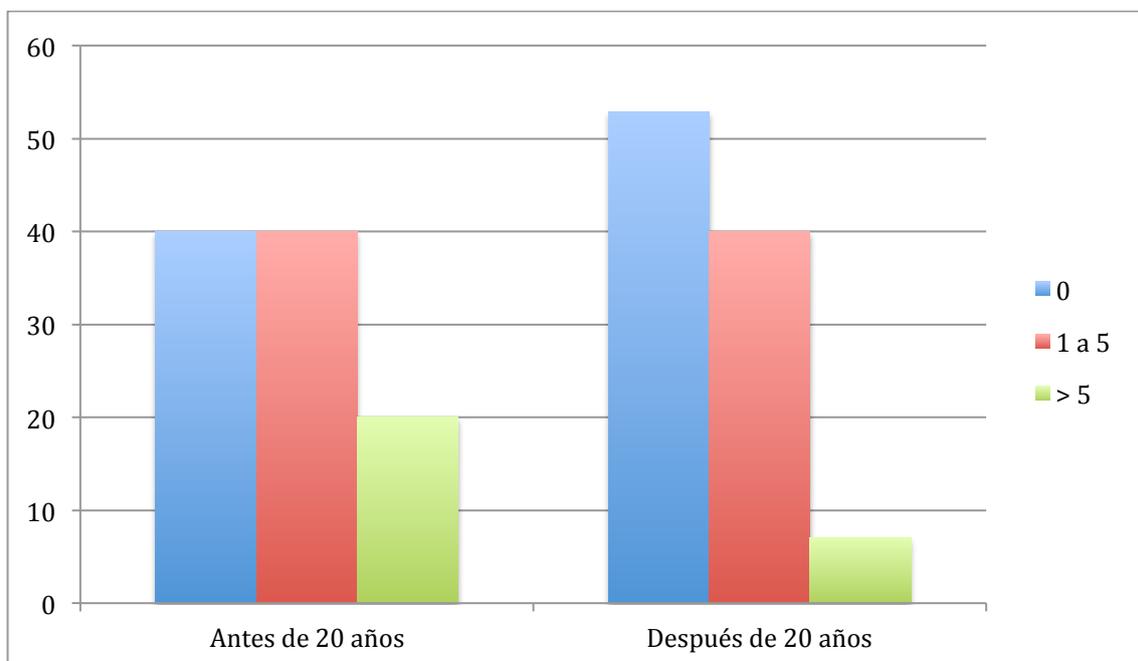


Figura 36.- Porcentaje del número de quemaduras solares producidas antes y después de los 20 años en el grupo del carcinoma basocelular.

El 40 % de los pacientes del grupo del carcinoma basocelular no presentaron quemaduras solares antes de los 20 años, ni el 52,9 % lo hicieron después de dicha edad. El 40 % del total sufrieron entre 1 y 5 quemaduras en los dos grupos etarios, mientras que el 20 % frente al 7,1 % presentaron más de 5 quemaduras respectivamente en cada uno de los grupos.

VARIABLES FOTOPROTECCIÓN

UTILIZACIÓN DE MEDIDAS FOTOPROTECTORAS

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SI	55	64,7
NO	30	35,3
Nº Total	85	100

Tabla 26.- Distribución de la utilización de medidas fotoprotectoras en el grupo del carcinoma basocelular.

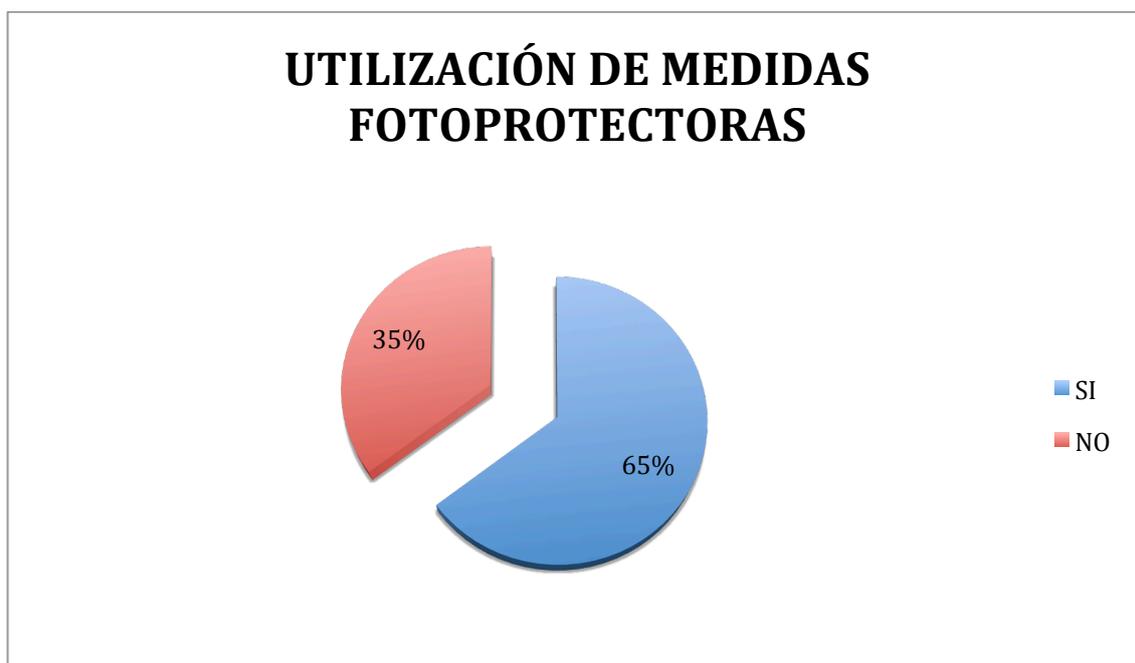


Figura 37.- Porcentaje de la utilización de medidas fotoprotectoras en el grupo del carcinoma basocelular.

El 64,7 % de los pacientes del grupo del carcinoma basocelular utilizó algún tipo de medida fotoprotectora, tanto física como química en algún momento antes del diagnóstico de su cáncer de piel.

VARIABLES DE FOTOENVEJECIMIENTO

PATRÓN DE ARRUGAS PERIOCULARES Y SUBMENTONIANA

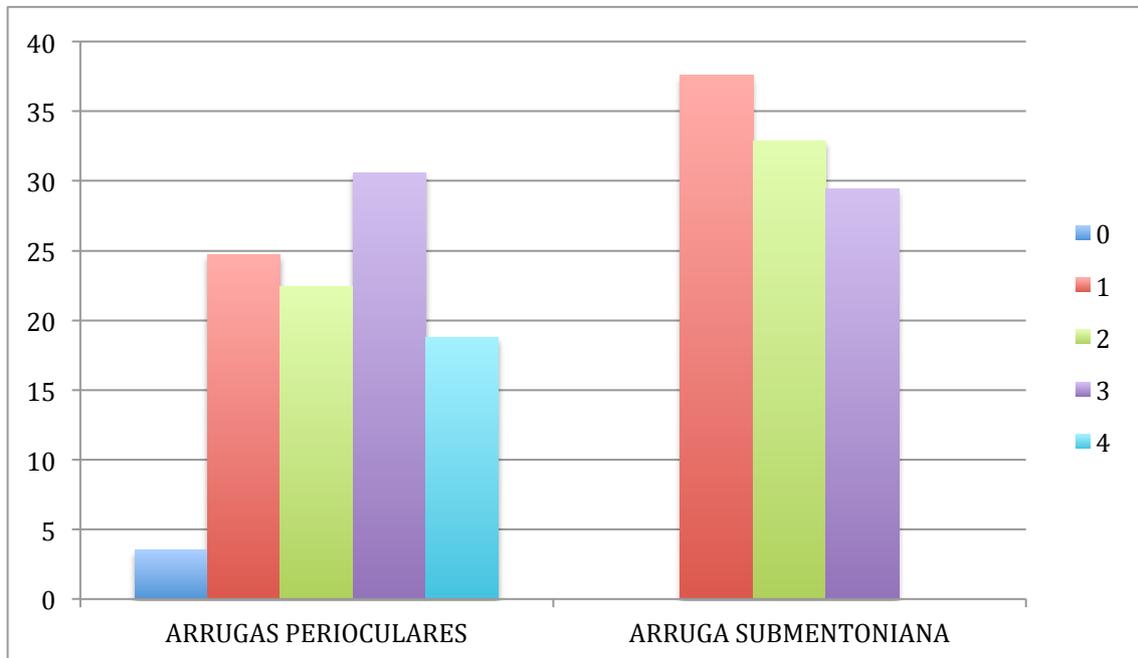


Figura 38.- Porcentaje de puntuación en las escalas de arrugas periorculares y submentoniana en el grupo del carcinoma basocelular.

En el grupo del carcinoma basocelular el patrón de arrugas predominante fue el 3 (30,6 %), seguido del 1 (24,7 %), el 2 (22,4 %), el 4 (18,8 %) y en último lugar el 0 (3,5 %).

El patrón de arruga submentoniana más frecuente fue el 1 (37,6 %), seguido del 2 (32,9 %) y por último el 3 (29,4 %).

CLASIFICACIÓN DE GLOGAU

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
I	6	7
II	23	27,1
III	34	40
IV	22	25,9
Nº Total	50	100

Tabla 27.- Distribución de la clasificación de Glogau para el grupo del carcinoma basocelular.

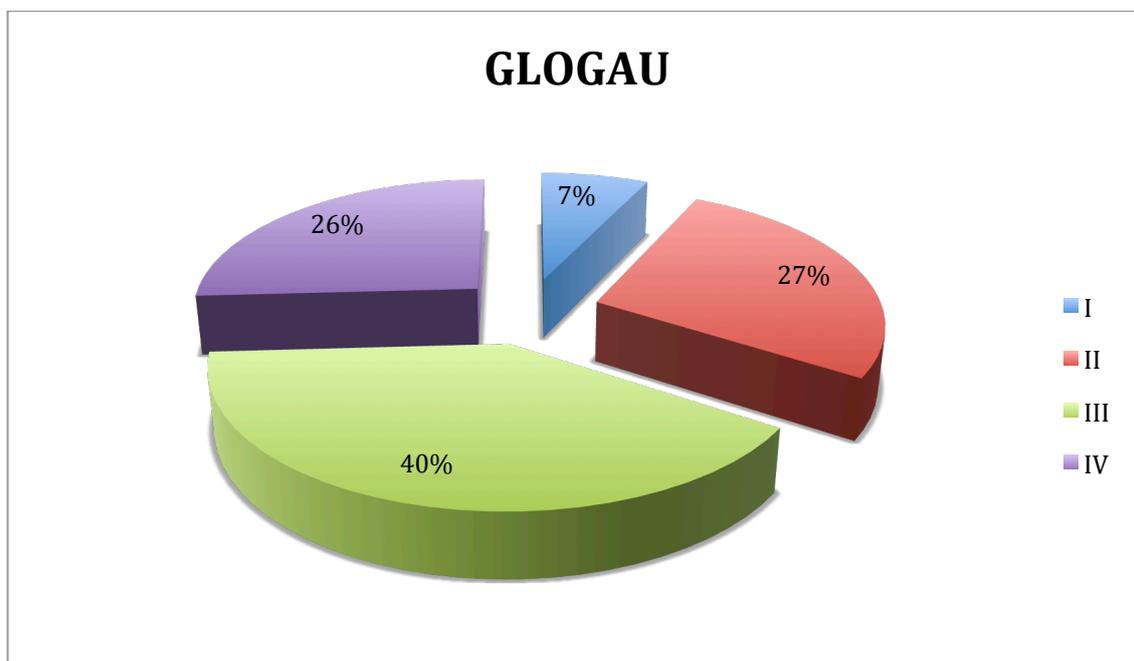


Figura 39.- Porcentaje de pacientes en cada uno de los escalones en la clasificación de Glogau en el grupo del carcinoma basocelular.

En el grupo del carcinoma basocelular el patrón de fotoenvejecimiento predominante según la escala propuesta por Glogau fue el III (40 %), seguido del II (27,1 %), el IV (25,9 %) y en último lugar el I (7 %).

1.3.- GRUPO MELANOMA

VARIABLES CLÍNICAS

SUBTIPO ANATOMOPATOLÓGICO

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Melanoma de extensión superficial	43	84,3
Melanoma nodular	6	11,8
Melanoma otros	2	3,9
Melanoma lentiginoso acral	0	0
Nº Total	51	100

Tabla 28.- Distribución de los subtipos anatomopatológicos tumorales en el grupo del melanoma.

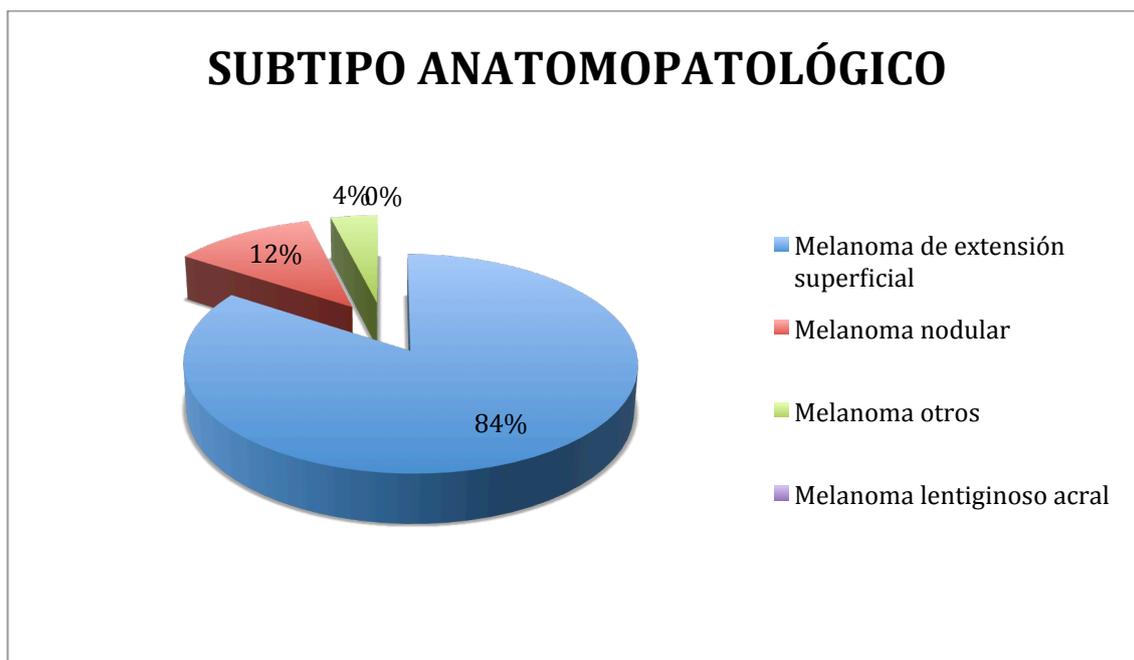


Figura 40.- Porcentaje de los subtipos anatomopatológicos tumorales en el grupo del melanoma.

El subtipo anatomopatológico más frecuente en el grupo del melanoma fue el de extensión superficial (84,3 %), seguido del nodular (11,8 %), y por último otras formas de melanoma (3,9 %).

LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Tronco	22	43,1
Miembro inferior	11	21,6
Miembro superior	10	19,6
Cabeza y cuello	8	15,7
Nº Total	51	100

Tabla 29.- Distribución por localización tumoral del grupo del melanoma.

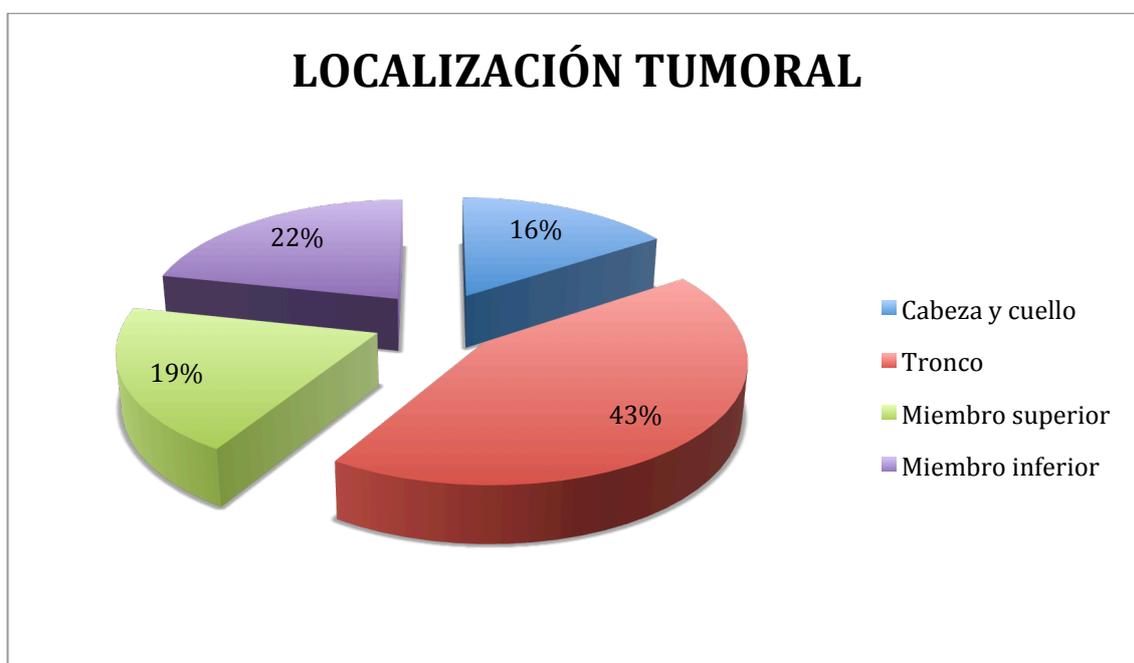


Figura 41.- Porcentaje por localización tumoral del grupo del melanoma.

El 43,1 % de los melanomas de su grupo se localizaron en el tronco, seguidos del miembro inferior (21,6 %), miembro superior (19,6 %) y la cabeza y cuello (15,7 %).

INDICE DE BRESLOW

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0	4	7,8
0-0,99	23	45,1
1-3,99	17	33,3
≥ 4	7	13,7
Nº Total	51	100

Tabla 30.- Distribución por índice de Breslow del grupo del melanoma.

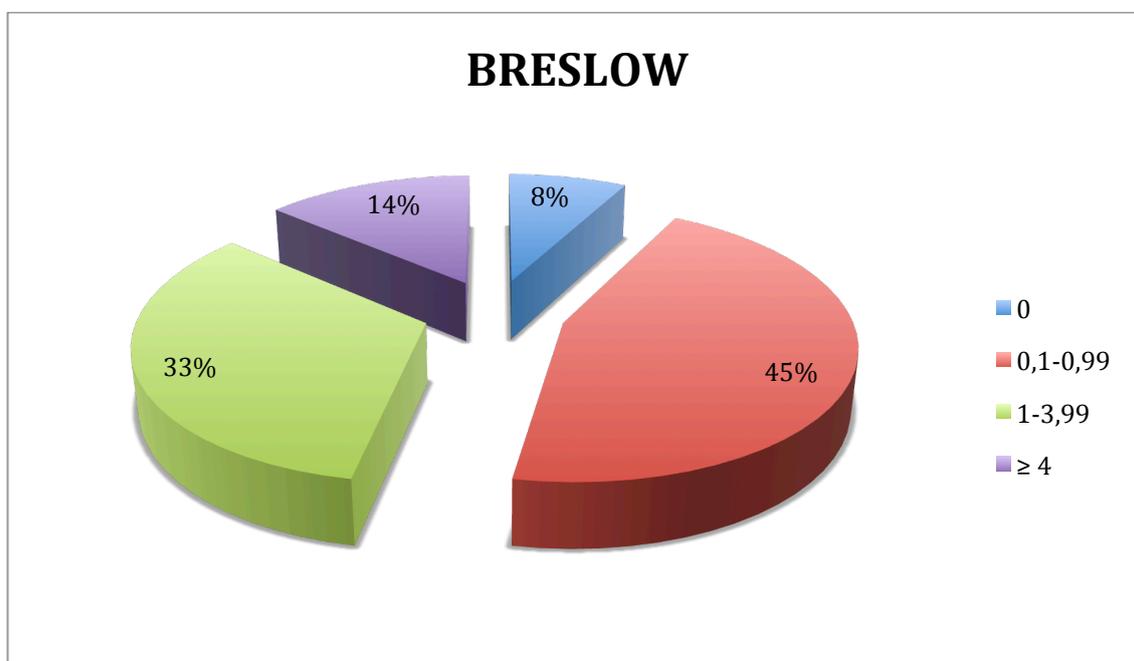


Figura 42.- Porcentaje por índice de Breslow del grupo del melanoma.

El 52,9 % de los melanomas de su grupo fueron de bajo riesgo (< 1 mm), el 33,3 % de riesgo intermedio (1-3,99 mm) y el 13,7 % de alto riesgo (≥ 4 mm).

NIVEL DE CLARK

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
I	4	18
II	18	35,3
III	12	23,5
IV	16	31,4
V	1	2
Nº Total	51	100

Tabla 31.- Distribución por nivel de Clark del grupo del melanoma.

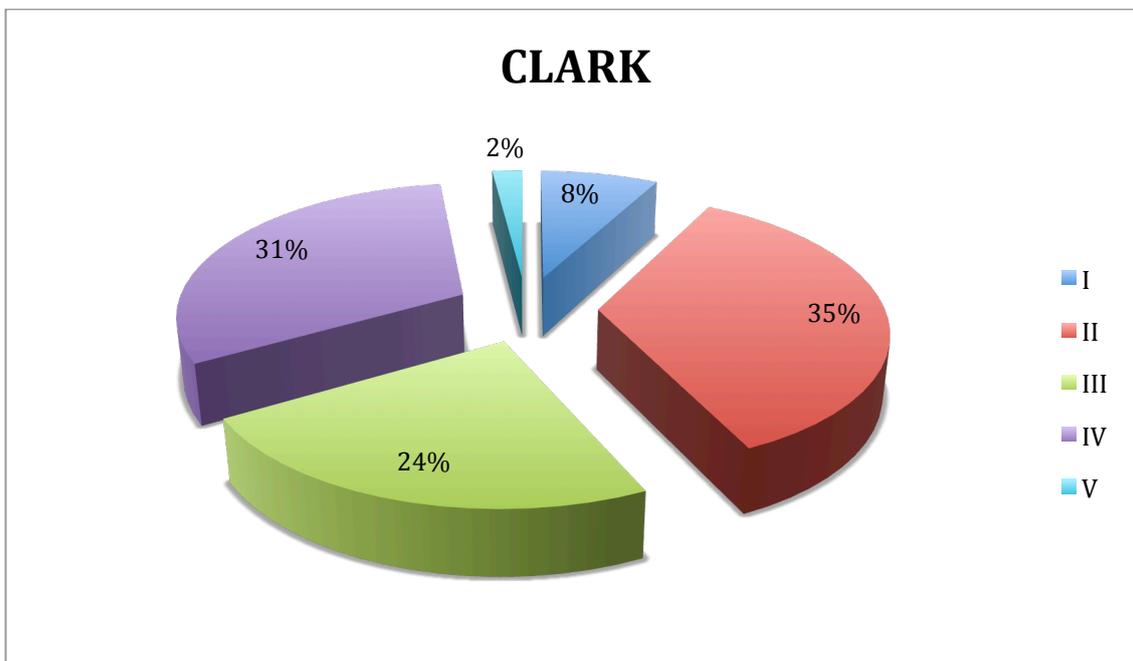


Figura 43.- Porcentaje por nivel de Clark del grupo del melanoma.

El nivel de Clark más frecuente en el grupo de melanomas fue el II (35 %), seguido del IV (31 %), III (24 %), I (8 %) y por último el V (2 %).

VARIABLES DE EXPOSICIÓN

TIPOS DE EXPOSICIÓN

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Exp. Solar intermitente > 20 años (10-17h)	47	92,2
Exp. Solar intermitente < 20 años (10-17h)	44	86,3
Exp. Solar intermitente > 20 años (<10h, >17h)	42	82,4
Exp. Solar intermitente < 20 años (<10h, >17h)	41	80,4
Exp. Solar crónica	25	49
Exp. Solar actividades al aire libre	17	33,3

Tabla 32.- Distribución de los patrones de exposición solar en el grupo del melanoma.

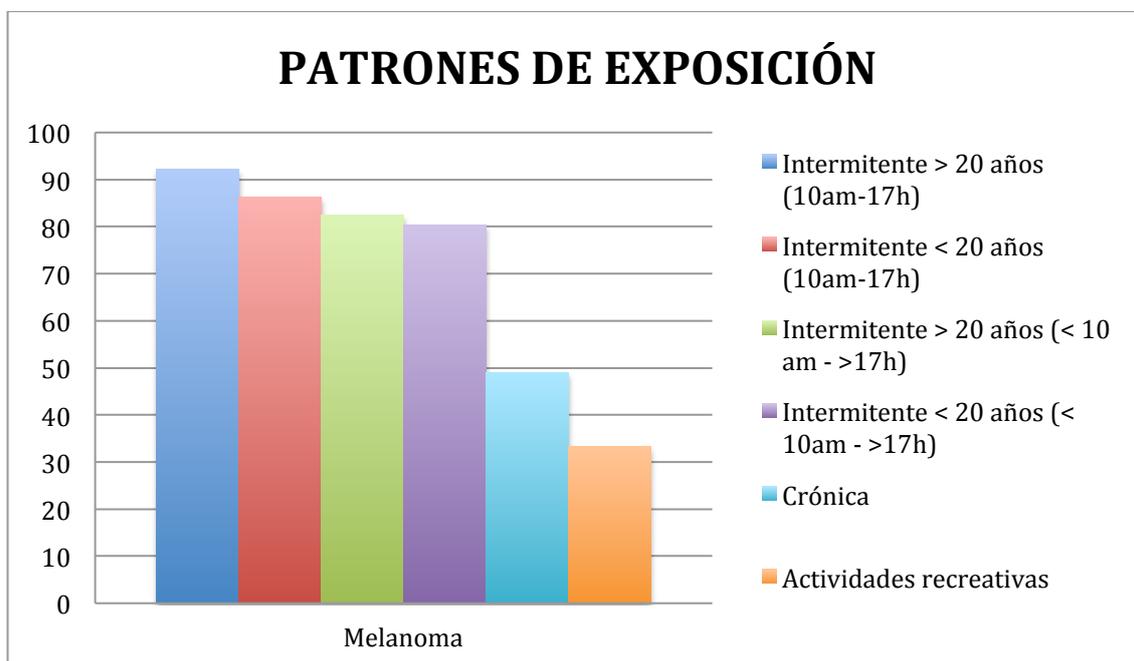


Figura 44.- Porcentaje de exposición a los diferentes patrones en el grupo del melanoma.

El tipo de exposición solar más frecuente en el grupo del melanoma fue la intermitente en el periodo de máxima exposición entre 10-17 horas después de los 20 años (92,2 %) y antes de los 20 años (86,3 %). Seguida de la exposición intermitente antes de las 10 am o después de las 17 pm, después de

los 20 años (82,4 %) y antes de los 20 años (80,4). Posteriormente se sitúa la exposición crónica (49 %) y por último la exposición durante actividades al aire libre (33,3%).

QUEMADURAS SOLARES

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0	3	5,9
1-5	31	60,8
> 5	17	33,3
Nº Total	51	100

Tabla 33.- Distribución del número de quemaduras solares en el grupo del melanoma.

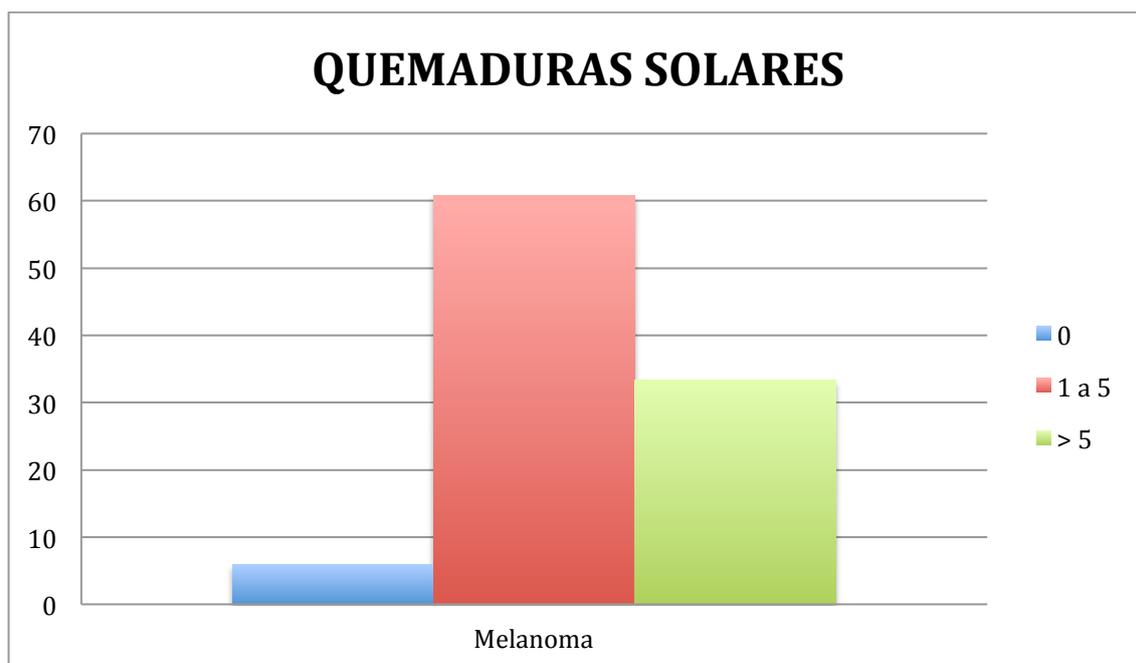


Figura 45.- Porcentaje del número de quemaduras solares en el grupo del melanoma.

En el grupo de melanoma el 94,1 % de los pacientes habían sufrido alguna quemadura solar en algún momento de su vida. De todo el grupo, el 60,8% % habían experimentado hasta 5 quemaduras solares y el 33,3 %, más de 5 quemaduras.

QUEMADURAS SOLARES ANTES DE LOS 20 AÑOS

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0	12	23,5
1-5	29	56,9
> 5	10	19,6
Nº Total	51	100

Tabla 34.- Distribución del número de quemaduras solares producidas antes de los 20 años en el grupo del melanoma.

QUEMADURAS SOLARES DESPUÉS DE LOS 20 AÑOS

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0	21	41,2
1-5	27	52,9
> 5	3	5,9
Nº Total	51	100

Tabla 35.- Distribución del número de quemaduras solares producidas después de los 20 años en el grupo del melanoma.

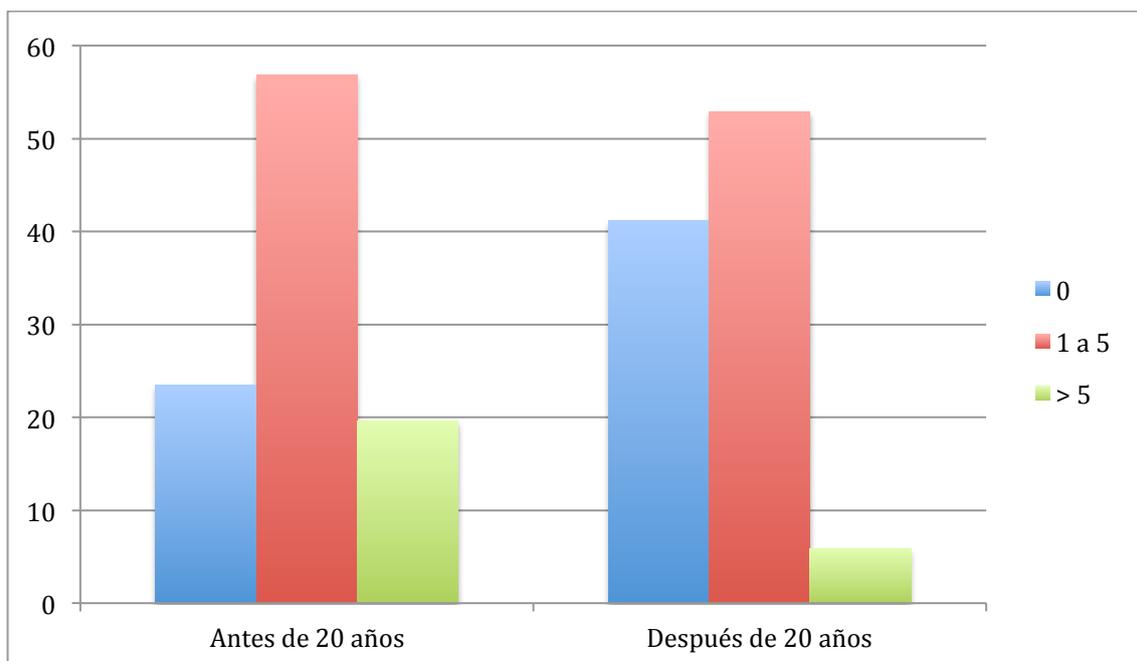


Figura 46.- Porcentaje del número de quemaduras solares producidas antes y después de los 20 años en el grupo del melanoma.

El 23,5 % frente al 41,2 % de los pacientes del grupo de melanomas no sufrieron quemaduras solares antes y después de los 20 años respectivamente. La distribución del número de quemaduras cuando éstas se encontraban entre 1 y 5 es similar en ambos grupos etarios. En cambio, por encima de 5 quemaduras solares el 19,6 % de los pacientes del grupo de menor edad las presentó frente al 5,9 % del de mayor edad.

VARIABLES FOTOPROTECCIÓN

UTILIZACIÓN DE MEDIDAS FOTOPROTECTORAS

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SI	28	54,9
NO	23	45,1
Nº Total	51	100

Tabla 36.- Distribución de la utilización de medidas fotoprotectoras en el grupo del melanoma.

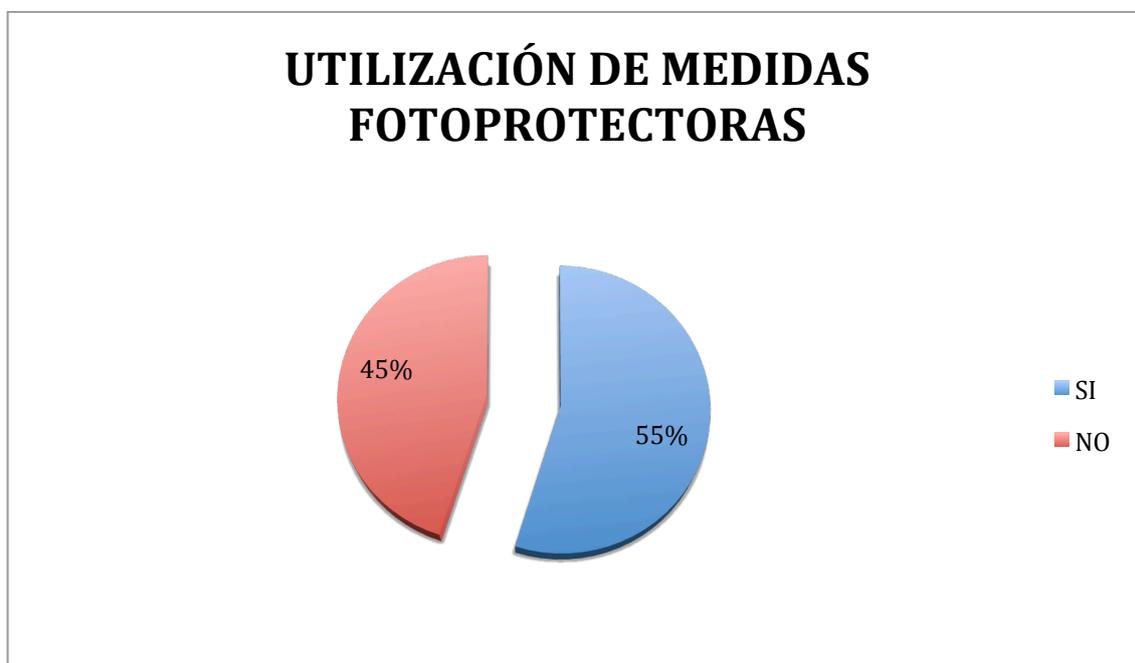


Figura 47.- Porcentaje de la utilización de medidas fotoprotectoras en el grupo del melanoma.

El 54,9 % de los pacientes del grupo del melanoma utilizaron algún tipo de medida fotoprotectora, tanto física como química en algún momento antes del diagnóstico de su cáncer de piel.

VARIABLES DE FOTOENVEJECIMIENTO

PATRÓN DE ARRUGAS PERIOCULARES Y SUBMENTONIANA

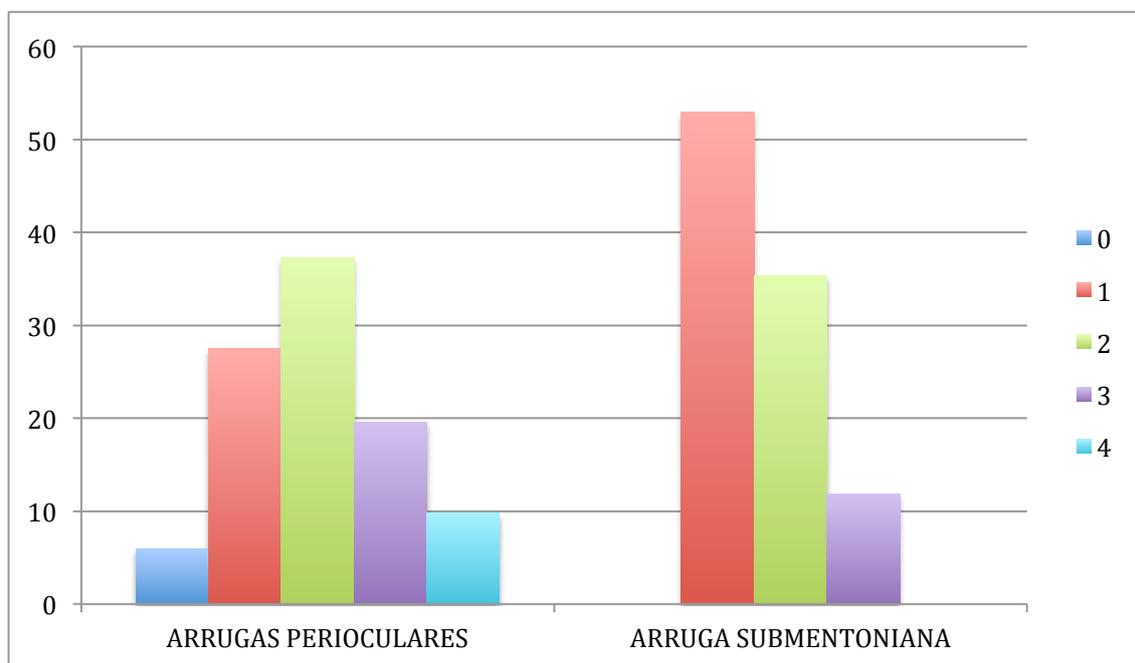


Figura 48.- Porcentaje de puntuación en las escalas de arrugas periorculares y submentoniana en el grupo del melanoma.

En el grupo del melanoma el patrón de arrugas predominante fue el 2 (37,3 %), seguido del 1 (27,5 %), el 3 (19,6 %), el 4 (9,8 %) y en último lugar el 0 (5,9 %).

El patrón de arruga submentoniana más frecuente fue el 1 (52,9 %), seguido del 2 (35,3 %) y por último el 3 (11,8 %).

CLASIFICACIÓN DE GLOGAU

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
I	4	7,8
II	21	41,2
III	18	35,3
IV	8	15,7
Nº Total	50	100

Tabla 37.- Distribución de la clasificación de Glogau para el grupo del melanoma.

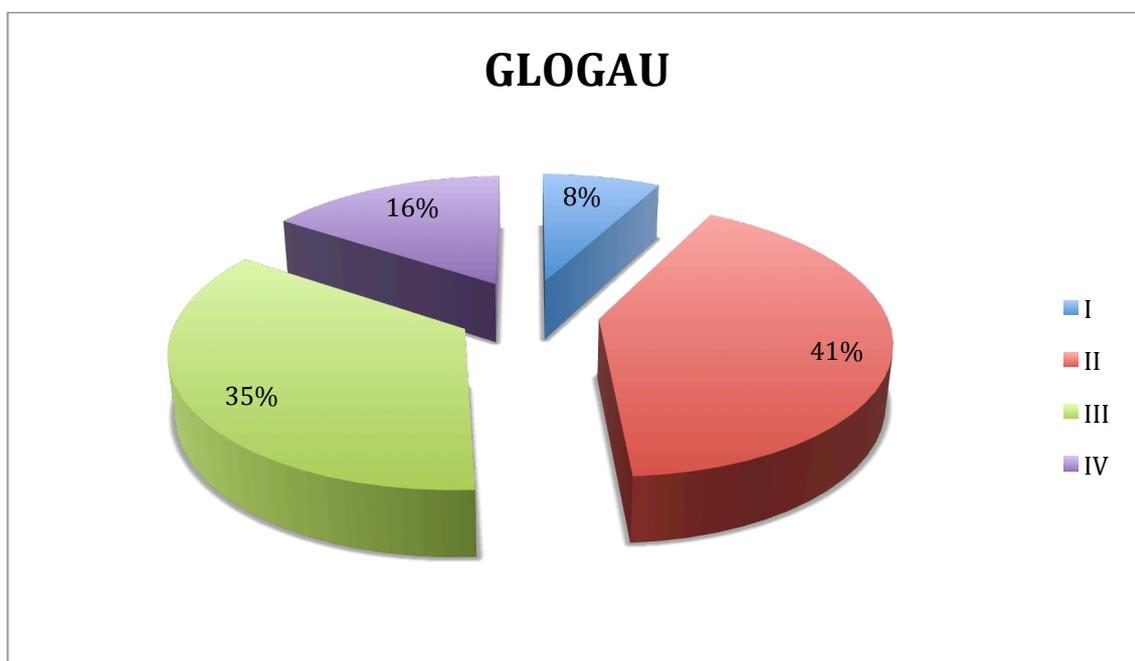


Figura 49.- Porcentaje de pacientes en cada uno de los escalones en la clasificación de Glogau en el grupo del melanoma.

En el grupo del carcinoma espinocelular el patrón de fotoenvejecimiento predominante según la escala propuesta por Glogau fue el II (41,2 %), seguido del III (35,3 %), el IV (15,7 %) y en último lugar el I (7,8 %).

2.- ESTUDIO COMPARATIVO



2.1.- VARIABLES DEMOGRÁFICAS

➤ COMPARACIÓN DEL TIPO DE CÁNCER DE PIEL RESPECTO A LA EDAD

La edad de aparición del cáncer de piel traduce indirectamente la cantidad de exposición solar crónica que es precisa para el desarrollo tumoral. Se realizó este análisis para detectar la existencia de diferencias significativas en dicha edad. Los resultados se recogen en la siguiente tabla.

TIPO DE CÁNCER	EDAD		
	MEDIA	DESVIACIÓN TÍPICA	IC 95 %
Carcinoma espinocelular	77,94	10,356	(75-80,88)
Carcinoma basocelular	66,06	14,791	(62,87-69,25)
Melanoma	58,61	15,753	(54,18-63,04)

Tabla 38.- Media de edad entre los tres grupos.

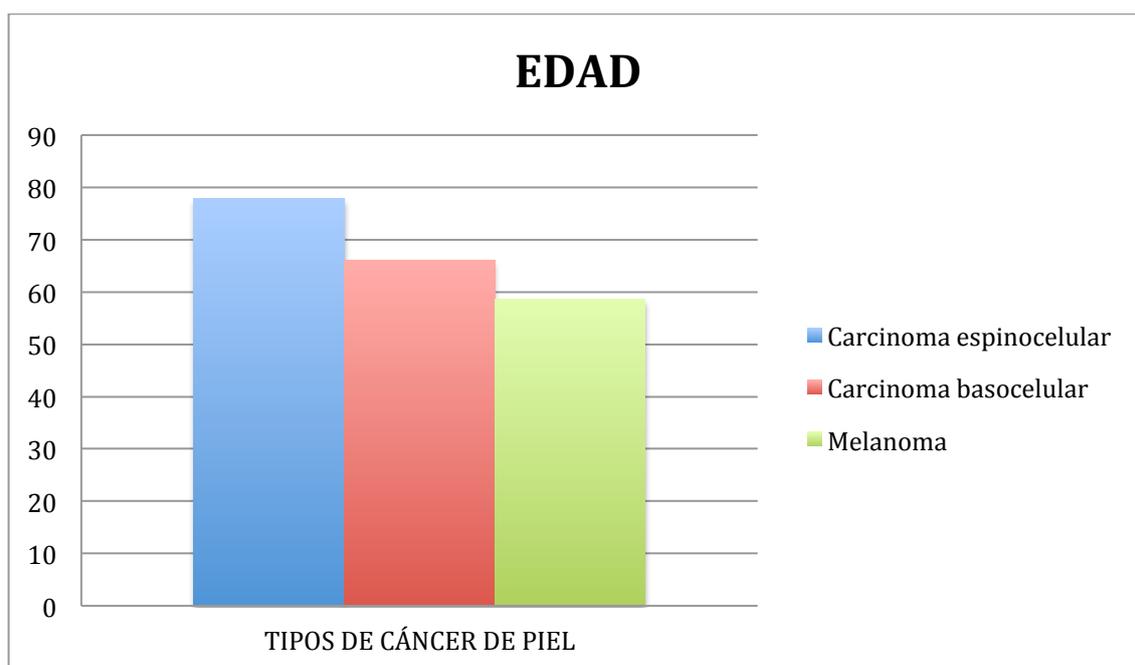


Figura 50.- Media de edad entre los tres grupos.

Resultados

Para la comparación de la edad entre los tres grupos de cáncer cutáneo se utilizó un análisis de comparación de medias mediante el test de Brown-Forsythe, previa comparación de varianzas complementado con comparaciones 2 a 2, con lo que se encontró que la media de años en el momento del diagnóstico del cáncer es significativamente superior en el grupo del carcinoma espinocelular que la del carcinoma basocelular y éste, a su vez, que la del grupo del melanoma, con una $p < 0,0005$.

2.2.- VARIABLES CLÍNICAS

➤ COMPARACIÓN DEL TIPO DE CÁNCER DE PIEL RESPECTO A LOCALIZACIÓN TUMORAL

Los resultados de la muestra se reflejan en la siguiente tabla.

TIPO DE CÁNCER	LOCALIZACIÓN TUMORAL			
	CABEZA Y CUELLO	TRONCO	MIEMBRO SUPERIOR	MIEMBRO INFERIOR
Carcinoma espinocelular	35*	4	5	6
Carcinoma basocelular	62*	13	6	4
Melanoma	8	22*	10*	11*

Tabla 39.- Localización tumoral entre los tres grupos.

Para comparar los tres grupos de tumores y su localización se ha realizado un análisis de tabla de contingencia mediante el test de la X^2 de Pearson, complementado con un análisis de residuos. Se ha obtenido que existe una asociación estadísticamente significativa entre los grupos del carcinoma espinocelular y el carcinoma basocelular con la localización cabeza y cuello y entre el grupo del melanoma con el resto de localizaciones corporales (tronco, miembro superior e inferior), con una $p < 0,0005$.

Esto supone que el tipo de cáncer de piel que aparece con mayor frecuencia en localizaciones características de exposición solar crónica (cabeza y cuello) es el carcinoma espinocelular y basocelular, mientras que el que lo hace con mayor frecuencia en áreas de exposición intermitente (tronco y extremidades) es el melanoma.

2.3.- VARIABLES DE EXPOSICIÓN

Al comparar los tres grupos de cáncer cutáneo respecto a los diferentes patrones de exposición solar, no encontramos asociación estadística con el tipo de **exposición recibida durante actividades recreativas al aire libre**. Cuando estudiamos este patrón de exposición en función del número de horas recibidas, se alcanza significación estadística entre el grupo del melanoma haber recibido más de 10000 horas. Aunque sin alcanzar significación estadística se observa tendencia a la asociación entre el grupo del carcinoma espinocelular y haber recibido entre 5000 y 10000 horas.

Tampoco se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre el grupo del **carcinoma basocelular** y ninguno de los patrones de exposición solar, aunque sí existe una clara tendencia del mismo con el tipo de exposición intermitente después de los 20 años y recibida entre las 10 y 17 horas, confirmada posteriormente al segmentar este grupo en función del número de horas, presentándose dicha asociación por encima de las 2000 horas de exposición.

No se ha encontrado asociación estadística entre el grupo del **melanoma** y la exposición crónica, ni la intermitente después de los 20 años, aunque con esta última sí se ha detectado la tendencia.

No se encontraron diferencias significativas en el **número de horas de exposición solar intermitente** ni **durante actividades recreativas** y ninguno de los tres grupos de cáncer de piel.

En relación a las **quemaduras solares** no se detectó asociación estadísticamente significativa entre el grupo del carcinoma basocelular y el número total de quemaduras, ni entre las producidas antes ni después de los 20 años.

➤ **COMPARACIÓN DEL TIPO DE CÁNCER DE PIEL RESPECTO A LA EXPOSICIÓN SOLAR CRÓNICA**

Para estudiar la relación entre cada uno de los tipos de cáncer de piel y el patrón de exposición crónica se realizaron tres tipos de análisis:

- Se clasificaron los pacientes en dos categorías (fotoexpuestos y no fotoexpuestos), según hubieran presentado este tipo de exposición a lo largo de la vida. De esta forma se estudió globalmente la relación entre el tipo de cáncer de piel y la exposición crónica, evitando la dispersión estadística que se producía cuando se analizaban los resultados de los grupos tan sólo por el número de horas de exposición.
- En función del número de horas de exposición. Dichas horas se dividieron en cuatro grupos (0-10.000, 10.000-50.000, 50.0000, >100.000), que corresponden a exposiciones bajas, intermedias y altas. Este análisis permitió estudiar el grado de exposición que se relaciona con cada tipo tumoral.
- Comparación de medias de horas de exposición solar crónica. Este análisis permitió ver si existían diferencias significativas en el número de horas de exposición entre los tres tipos de cáncer cutáneo.

- ENTRE PACIENTES FOTOEXPUESTOS Y PACIENTES NO FOTOEXPUESTOS

Los resultados de la muestra se reflejan en la siguiente tabla.

TIPO DE CÁNCER	EXPOSICIÓN SOLAR CRÓNICA	
	NO	SI
Carcinoma espinocelular	15	35*
Carcinoma basocelular	40	45
Melanoma	26	26

Tabla 40.- Patrón de exposición crónica entre los tres grupos.

Para comparar los tres grupos de tumores y el tipo de exposición solar crónica se ha realizado un análisis de tabla de contingencia mediante el test de la X^2 de Pearson, complementado con un análisis de residuos. Se ha obtenido que existe una asociación estadísticamente significativa entre el grupo del carcinoma espinocelular y la exposición solar crónica, con una $p < 0,04$.

Esto supone que el tipo de cáncer de piel que aparece con mayor frecuencia en los que han presentado una exposición solar crónica es el carcinoma espinocelular.

- EN FUNCIÓN DEL NÚMERO DE HORAS DE EXPOSICIÓN

Los resultados de la muestra se reflejan en la siguiente tabla.

TIPO DE CÁNCER	EXPOSICIÓN SOLAR CRÓNICA (Nº DE HORAS)			
	0-10000	10000-50000	50000-100000	>100000
Carcinoma espinocelular	17	6	11*	16*
Carcinoma basocelular	53	13	7	12
Melanoma	37*	11	3	0

Tabla 41.- Número de horas de exposición crónica entre los tres grupos.

Resultados

Para comparar los tres grupos de tumores y el tipo de exposición solar crónica en función del número de horas de exposición, se ha realizado un análisis de tabla de contingencia mediante el test de la X^2 de Pearson, complementado con un análisis de residuos. Se ha obtenido que existe una asociación estadísticamente significativa entre el grupo del carcinoma espinocelular y un número de horas de exposición solar crónica superior a 50000 y 100000 horas, y entre el grupo del melanoma y un número de horas de exposición solar crónica entre 0 y 10000, con una $p < 0,0005$.

Estos resultados ponen de manifiesto que el tipo de cáncer que aparece con mayor frecuencia ante una exposición solar crónica elevada es el carcinoma espinocelular. Por el contrario, el que lo hace con mayor frecuencia ante exposiciones escasas es el melanoma.

TIPO DE CÁNCER	EXPOSICIÓN SOLAR CRÓNICA (Nº DE HORAS)	
	MEDIA	DESVIACIÓN TÍPICA
Carcinoma espinocelular	89141	48890
Carcinoma basocelular	56862	53188
Melanoma	19983	4608

Tabla 42.- Media de horas de exposición crónica entre los tres grupos.

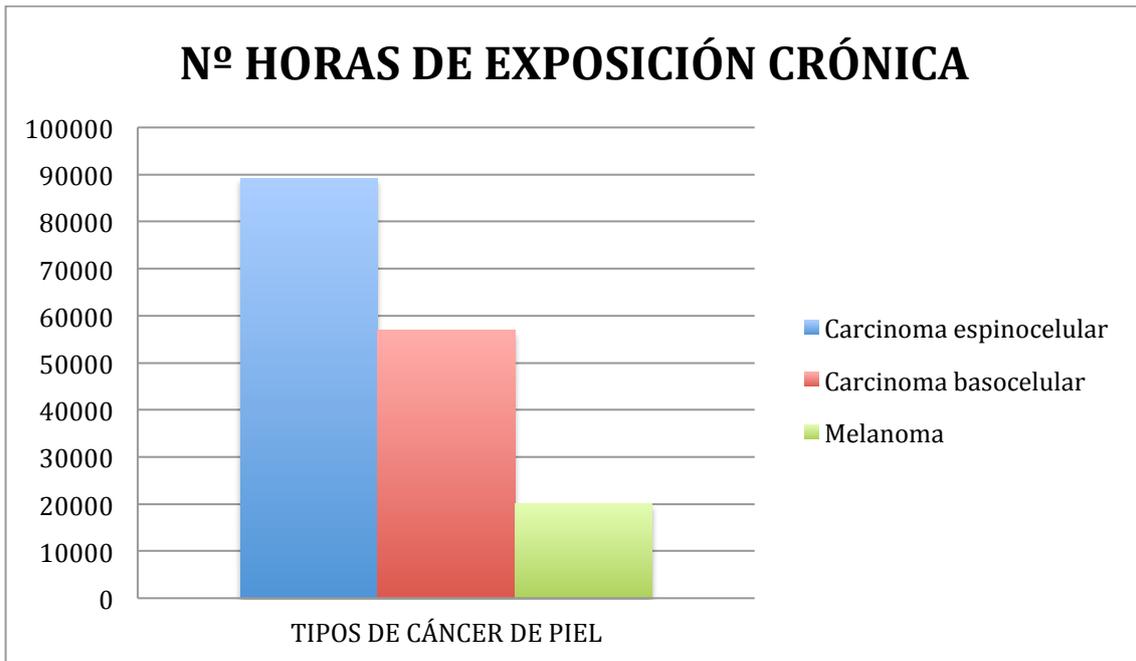


Figura 51.- Media de horas de exposición crónica entre los tres grupos.

Para estudiar la relación entre el tipo de cáncer y el número de horas de exposición crónica hemos realizado un análisis de comparación de medias mediante el test de Brown-Forsythe, previa comparación de varianzas complementado con comparaciones 2 a 2, con lo que se encontró que la media de horas de exposición solar crónica es significativamente superior en el grupo del carcinoma espinocelular que la del carcinoma basocelular y éste, a su vez, que la del grupo del melanoma, con una $p < 0,0005$.

Esto que supone que el tipo de cáncer con mayor número acumulativo de horas de exposición crónica es el carcinoma espinocelular y el que menos el melanoma.

➤ **COMPARACIÓN DEL TIPO DE CÁNCER DE PIEL RESPECTO A LA EXPOSICIÓN SOLAR INTERMITENTE**

Para estudiar la relación entre cada uno de los tipos de cáncer de piel y el patrón de exposición intermitente se realizaron tres tipos de análisis sobre cada uno de los grupos de edad y las franjas horarias:

- Se clasificaron los pacientes en dos categorías (fotoexpuestos y no fotoexpuestos), al igual que se hizo para la exposición solar crónica.
- En función del número de horas de exposición. Dichas horas se clasifican en tres grupos (<1.000, 1.000-2.000, >2.000), que corresponden a exposiciones bajas, intermedias y altas. Este análisis permitió estudiar el grado de exposición que se relaciona con cada tipo tumoral.
- Comparación de medias de horas de exposición solar crónica. Este análisis mostró que no existían diferencias significativas en el número de horas de exposición intermitente entre los tres tipos de cáncer cutáneo.

- ANTES DE LOS 20 AÑOS ENTRE 10 Y 17 HORAS, ENTRE PACIENTES FOTOEXPUESTOS Y PACIENTES NO FOTOEXPUESTOS

Los resultados de la muestra se reflejan en la siguiente tabla.

TIPO DE CÁNCER	EXPOSICIÓN SOLAR INTERMITENTE ANTES DE 20 AÑOS (10-17 HORAS)	
	NO	SI
Carcinoma espinocelular	30*	20
Carcinoma basocelular	30	55
Melanoma	7	44*

Tabla 43.- Patrón de exposición intermitente antes de los 20 años, entre las 10am y 17 horas, entre los tres grupos.

Resultados

Para comparar los tres grupos de tumores y el tipo de exposición solar intermitente recibida antes de los 20 años entre las 10 y las 17 horas se ha realizado un análisis de tabla de contingencia mediante el test de la χ^2 de Pearson, complementado con un análisis de residuos. Se ha obtenido que existe una asociación estadísticamente significativa entre el grupo del melanoma y este tipo de exposición, y del grupo del carcinoma espinocelular con la no exposición a la misma, con una $p < 0,0005$.

Esto supone que el tipo de cáncer de piel que aparece con mayor frecuencia en los que han presentado una exposición solar intermitente en la infancia y adolescencia, durante las horas de máxima intensidad solar, es el melanoma, y el que menos el carcinoma espinocelular.

- ANTES DE LOS 20 AÑOS ENTRE 10 Y 17 HORAS, EN FUNCIÓN DEL NÚMERO DE HORAS DE EXPOSICIÓN SOLAR

Los resultados de la muestra se reflejan en la siguiente tabla.

TIPO DE CÁNCER	Nº DE HORAS DE EXPOSICIÓN SOLAR INTERMITENTE ANTES DE 20 AÑOS (10-17 HORAS)		
	< 1000	1000-2000	> 2000
Carcinoma espinocelular	39*	4	7
Carcinoma basocelular	47	18	20
Melanoma	18	14*	19*

Tabla 44.- Número de horas de exposición intermitente antes de los 20 años, entre las 10am y 17 horas, entre los tres grupos.

Para comparar los tres grupos de tumores y el tipo de exposición solar intermitente recibida antes de los 20 años entre las 10 y las 17 horas, en función del número de horas de exposición, se ha realizado un análisis de tabla de contingencia mediante el test de la χ^2 de Pearson, complementado con un análisis de residuos. Se ha obtenido que existe una asociación estadísticamente

significativa entre el grupo del melanoma y este tipo de exposición a partir de las 1000 horas, y del grupo del carcinoma espinocelular con los pacientes que no han recibido este tipo de exposición o lo han hecho en un número inferior a 1000 horas, con una $p < 0,001$.

Estos resultados ponen de manifiesto que el tipo de cáncer que aparece con mayor frecuencia ante este tipo de exposición solar intermitente elevada es el melanoma. Por el contrario, el que lo hace con mayor frecuencia ante exposiciones escasas es el carcinoma espinocelular.

- ANTES DE LOS 20 AÑOS ANTES DE LAS 10 AM Y DESPUÉS DE LAS 17 HORAS, ENTRE PACIENTES FOTOEXPUESTOS Y PACIENTES NO FOTOEXPUESTOS

Los resultados de la muestra se reflejan en la siguiente tabla.

TIPO DE CÁNCER	EXPOSICIÓN SOLAR INTERMITENTE ANTES DE 20 AÑOS (<10am - >17 HORAS)	
	NO	SI
Carcinoma espinocelular	33*	17
Carcinoma basocelular	35	50
Melanoma	10	41*

Tabla 45.- Patrón de exposición intermitente antes de los 20 años, antes de las 10am y después de las 17 horas, entre los tres grupos.

Para comparar los tres grupos de tumores y el tipo de exposición solar intermitente recibida antes de los 20 años antes de las 10am y después de las 17 horas se ha realizado un análisis de tabla de contingencia mediante el test de la X^2 de Pearson, complementado con un análisis de residuos. Se ha obtenido que existe una asociación estadísticamente significativa entre el grupo del melanoma y este tipo de exposición, y del grupo del carcinoma espinocelular con la no exposición a la misma, con una $p < 0,0005$.

Esto supone que el tipo de cáncer de piel que aparece con mayor frecuencia en los que han presentado una exposición solar intermitente en la infancia y adolescencia, fuera de las horas de máxima intensidad solar, es el melanoma, y el que menos el carcinoma espinocelular.

- ANTES DE LOS 20 AÑOS ANTES DE LAS 10 AM Y DESPUÉS DE LAS 17 HORAS, EN FUNCIÓN DEL NÚMERO DE HORAS DE EXPOSICIÓN SOLAR

Los resultados de la muestra se reflejan en la siguiente tabla.

TIPO DE CÁNCER	Nº DE HORAS DE EXPOSICIÓN SOLAR INTERMITENTE ANTES DE 20 AÑOS (<10am - >17 HORAS)		
	< 1000	1000-2000	> 2000
Carcinoma espinocelular	45*	3	2
Carcinoma basocelular	65	13	7
Melanoma	29	13*	9*

Tabla 46.- Número de horas de exposición intermitente antes de los 20 años, antes de las 10am y después de las 17 horas, entre los tres grupos.

Para comparar los tres grupos de tumores y el tipo de exposición solar intermitente recibida antes de los 20 años antes de las 10 am y después de las 17 horas, en función del número de horas de exposición, se ha realizado un análisis de tabla de contingencia mediante el test de la X^2 de Pearson, complementado con un análisis de residuos. Se ha obtenido que existe una asociación estadísticamente significativa entre el grupo del melanoma y este tipo de exposición a partir de las 1000 horas, y del grupo del carcinoma espinocelular con los pacientes que no han recibido este tipo de exposición o lo han hecho en un número inferior a 1000 horas, con una $p < 0,003$.

Estos resultados ponen de manifiesto que el tipo de cáncer que aparece con mayor frecuencia ante este tipo de exposición solar intermitente elevada es el melanoma. Por el contrario, el que lo hace con mayor frecuencia ante exposiciones escasas es el carcinoma espinocelular.

- DESPUÉS DE LOS 20 AÑOS ENTRE 10 Y 17 HORAS, ENTRE PACIENTES FOTOEXPUESTOS Y PACIENTES NO FOTOEXPUESTOS

Los resultados de la muestra se reflejan en la siguiente tabla.

TIPO DE CÁNCER	EXPOSICIÓN SOLAR INTERMITENTE DESPUÉS DE 20 AÑOS (10-17 HORAS)	
	NO	SI
Carcinoma espinocelular	17*	33
Carcinoma basocelular	9	76
Melanoma	4	47

Tabla 47.- Patrón de exposición intermitente después de los 20 años, entre las 10am y 17 horas, entre los tres grupos.

Para comparar los tres grupos de tumores y el tipo de exposición solar intermitente recibida después de los 20 años entre las 10 y las 17 horas se ha realizado un análisis de tabla de contingencia mediante el test de la X^2 de Pearson, complementado con un análisis de residuos. Se ha obtenido que existe una asociación estadísticamente significativa entre el grupo del carcinoma espinocelular con la no exposición a este tipo patrón intermitente, con una $p < 0,0005$.

Esto supone que el tipo de cáncer de piel que aparece con menor frecuencia en los que han presentado una exposición solar intermitente en la edad adulta, durante las horas de máxima intensidad solar, es el carcinoma espinocelular.

- DESPUÉS DE LOS 20 AÑOS ENTRE 10 Y 17 HORAS, EN FUNCIÓN DEL NÚMERO DE HORAS DE EXPOSICIÓN SOLAR

Los resultados de la muestra se reflejan en la siguiente tabla.

TIPO DE CÁNCER	Nº DE HORAS DE EXPOSICIÓN SOLAR INTERMITENTE DESPUÉS DE 20 AÑOS (10-17 HORAS)		
	< 1000	1000-2000	> 2000
Carcinoma espinocelular	28*	7	15
Carcinoma basocelular	29	15	41*
Melanoma	21	11	19

Tabla 48.- Número de horas de exposición intermitente después de los 20 años, entre las 10am y 17 horas, entre los tres grupos.

Para comparar los tres grupos de tumores y el tipo de exposición solar intermitente recibida después de los 20 años entre las 10 y las 17 horas, en función del número de horas de exposición, se ha realizado un análisis de tabla de contingencia mediante el test de la X^2 de Pearson, complementado con un análisis de residuos. Se ha obtenido que existe una asociación estadísticamente significativa entre el grupo del carcinoma basocelular y este tipo de exposición a partir de las 2000 horas, y del grupo del carcinoma espinocelular con los pacientes que no han recibido este tipo de exposición o lo han hecho en un número inferior a 1000 horas, con una $p < 0,003$.

Estos resultados ponen de manifiesto que el tipo de cáncer que aparece con mayor frecuencia ante este tipo de exposición solar intermitente elevada es el carcinoma basocelular. Por el contrario, el que lo hace con mayor frecuencia ante exposiciones escasas es el carcinoma espinocelular.

- DESPUÉS DE LOS 20 AÑOS ANTES DE LAS 10 AM Y DESPUÉS DE LAS 17 HORAS, ENTRE PACIENTES FOTOEXPUESTOS Y PACIENTES NO FOTOEXPUESTOS

Los resultados de la muestra se reflejan en la siguiente tabla.

TIPO DE CÁNCER	EXPOSICIÓN SOLAR INTERMITENTE DESPUÉS DE 20 AÑOS (<10am - >17 HORAS)	
	NO	SI
Carcinoma espinocelular	20*	30
Carcinoma basocelular	22	63
Melanoma	9	42

Tabla 49.- Patrón de exposición intermitente después de los 20 años, antes de las 10am y después de las 17 horas, entre los tres grupos.

Para comparar los tres grupos de tumores y el tipo de exposición solar intermitente recibida después de los 20 años antes de las 10am y después de las 17 horas se ha realizado un análisis de tabla de contingencia mediante el test de la χ^2 de Pearson, complementado con un análisis de residuos. Se ha obtenido que existe una asociación estadísticamente significativa entre el grupo del carcinoma espinocelular y la no exposición a este patrón intermitente, con una $p < 0,02$.

Esto supone que el tipo de cáncer de piel que aparece con menor frecuencia en los que han presentado una exposición solar intermitente en la edad adulta, fuera de las horas de máxima intensidad solar, es el carcinoma espinocelular.

➤ **COMPARACIÓN DEL TIPO DE CÁNCER DE PIEL RESPECTO A EXPOSICIÓN SOLAR AGUDA**

Para estudiar la relación entre cada tipo de cáncer de piel y las quemaduras solares se realizaron tres tipos de análisis:

- Se clasificaron los pacientes en dos categorías, según hubieran sufrido o no quemaduras solares a lo largo de la vida. De esta forma se estudió globalmente la relación entre el tipo de cáncer de piel y la quemadura solar.
- En función del número de quemaduras solares en la infancia y adolescencia, y en la edad adulta.
- En función de la localización de las quemaduras solares. Dicho análisis permitió estudiar la asociación entre el lugar de desarrollo del cáncer cutáneo y la quemadura solar.

- QUEMADURAS SOLARES TOTALES

Los resultados de la muestra se reflejan en la siguiente tabla.

TIPO DE CÁNCER	QUEMADURAS SOLARES	
	NO	SI
Carcinoma espinocelular	23*	27
Carcinoma basocelular	17	68
Melanoma	3	48*

Tabla 50.- Número de quemaduras solares totales entre los tres grupos.

Para comparar los tres grupos de tumores y el número total de quemaduras solares a lo largo de la vida se ha realizado un análisis de tabla de contingencia mediante el test de la X^2 de Pearson, complementado con un

análisis de residuos. Se ha obtenido que existe una asociación estadísticamente significativa entre el grupo del carcinoma espinocelular y no haber experimentado quemaduras solares y entre el grupo del melanoma y haber sufrido quemaduras solares, con una $p < 0,0005$.

Esto supone que el tipo de cáncer de piel que aparece con mayor frecuencia en los que han presentado quemaduras solares es el melanoma y el que menos el carcinoma espinocelular.

- QUEMADURAS SOLARES SUFRIDAS ANTES DE LOS 20 AÑOS.

Los resultados de la muestra se reflejan en la siguiente tabla.

TIPO DE CÁNCER	QUEMADURAS SOLARES ANTES DE 20 AÑOS		
	0	1-5	>5
Carcinoma espinocelular	33*	13	4
Carcinoma basocelular	34	34	17
Melanoma	12	29*	10

Tabla 51.- Número de quemaduras solares antes de los 20 años entre los tres grupos.

Para comparar los tres grupos de tumores y el número de quemaduras solares sufridas antes de los 20 años se ha realizado un análisis de tabla de contingencia mediante el test de la X^2 de Pearson, complementado con un análisis de residuos. Se ha obtenido que existe una asociación estadísticamente significativa entre el grupo del carcinoma espinocelular y no haber experimentado quemaduras solares y entre el grupo del melanoma y haber sufrido quemaduras solares en un número entre 1 y 5, con una $p < 0,001$.

- QUEMADURAS SOLARES SUFRIDAS DESPUÉS DE LOS 20 AÑOS.

Los resultados de la muestra se reflejan en la siguiente tabla.

TIPO DE CÁNCER	QUEMADURAS SOLARES DESPUÉS DE 20 AÑOS		
	0	1-5	>5
Carcinoma espinocelular	34*	12	4
Carcinoma basocelular	45	34	6
Melanoma	21	27*	3

Tabla 52.- Número de quemaduras solares después de los 20 años entre los tres grupos.

Para comparar los tres grupos de tumores y el número de quemaduras solares sufridas después de los 20 años se ha realizado un análisis de tabla de contingencia mediante el test de la X^2 de Pearson, complementado con un análisis de residuos. Se ha obtenido que existe una asociación estadísticamente significativa entre el grupo del carcinoma espinocelular y no haber experimentado quemaduras solares esta etapa de la vida y entre el grupo del melanoma y haber sufrido quemaduras solares en un número entre 1 y 5, con una $p < 0,04$.

- LOCALIZACIÓN DE LAS QUEMADURAS SOLARES.

Los resultados de la muestra se reflejan en la siguiente tabla.

TIPO DE CÁNCER	LOCALIZACIÓN DE LAS QUEMADURAS SOLARES		
	ZONA TUMORAL	ZONA NO TUMORAL	NO QUEMADURAS
Carcinoma espinocelular	12	15	23*
Carcinoma basocelular	49*	19	17
Melanoma	26	22*	3

Tabla 53.- Localización de las quemaduras solares entre los tres grupos.

Para comparar los tres grupos de tumores y la localización de las quemaduras solares se ha realizado un análisis de tabla de contingencia mediante el test de la X^2 de Pearson, complementado con un análisis de residuos. Se ha obtenido que existe una asociación estadísticamente significativa entre el grupo del carcinoma basocelular y el antecedente de quemaduras solares en la zona donde posteriormente se ha producido el tumor. También se ha obtenido significación estadística entre el grupo de melanoma y no presentar el tumor en el área donde se produjeron quemaduras solares. Por último, se detectó asociación entre el grupo del carcinoma espinocelular y no haber sufrido quemaduras solares. Todo ello con $p < 0,0005$.

Esto supone que el tipo de cáncer de piel que aparece con mayor frecuencia en la zona que sufrió quemaduras solares previamente es el carcinoma basocelular, y el que menos el melanoma.

➤ **COMPARACIÓN DEL TIPO DE CÁNCER DE PIEL RESPECTO AL NÚMERO DE HORAS DE EXPOSICIÓN SOLAR RECIBIDA DURANTE ACTIVIDADES RECREATIVAS AL AIRE LIBRE**

Para estudiar la relación entre el tipo de cáncer de piel y este patrón de exposición solar se realizaron los mismos análisis, mencionados anteriormente, que para el resto de exposiciones, es decir, se repartieron los grupos entre pacientes fotoexpuestos y no fotoexpuestos, se compararon las medias del número de horas de exposición y se clasificó la exposición en grados (< 5.000 , $5.000-10.000$, > 10.000), que correspondían a una exposición baja, media y alta respectivamente. Tan sólo en este último análisis se obtuvieron asociaciones estadísticas, que se recogen en la siguiente tabla.

TIPO DE CÁNCER	Nº DE HORAS DE EXPOSICIÓN SOLAR DURANTE ACTIVIDADES RECREATIVAS		
	< 5000	5000-10000	> 10000
Carcinoma espinocelular	12	6	5
Carcinoma basocelular	18	3	8
Melanoma	5	3	9*

Tabla 54.- Número horas de exposición solar durante actividades recreativas al aire libre entre los tres grupos.

Para comparar los tres grupos de tumores y el tipo de exposición solar recibida durante actividades de ocio realizadas al aire libre, en función del número de horas de exposición, se ha realizado un análisis de tabla de contingencia mediante el test de la X^2 de Pearson, complementado con un análisis de residuos. Se ha obtenido que existe una asociación estadísticamente significativa entre el grupo del melanoma y este tipo de exposición a partir de las 10000 horas, con una $p < 0,05$.

Lo que supone que el tipo de cáncer con mayor número acumulativo de horas de este tipo de exposición es el melanoma.

2.4.- VARIABLES FOTOPROTECCIÓN

Cuando comparamos los tres grupos de cáncer cutáneo respecto a las **medidas de fotoprotección** no se encontró asociación estadística con la utilización de medidas fotoprotectoras de forma general, ni con la utilización de filtros solares, ni entre el grupo del carcinoma basocelular con cualquiera de las medidas fotoprotectoras. Aunque en este último grupo existe la tendencia a la utilización de fotoprotectores químicos.

➤ COMPARACIÓN DEL TIPO DE CÁNCER DE PIEL RESPECTO A LA UTILIZACIÓN DE MEDIDAS FÍSICAS DE FOTOPROTECCIÓN

Los resultados de la muestra se reflejan en la siguiente tabla.

TIPO DE CÁNCER	FOTOPROTECTORES FÍSICOS	
	NO	SI
Carcinoma espinocelular	21	29*
Carcinoma basocelular	50	35
Melanoma	39*	12

Tabla 55.- Utilización de medidas físicas de fotoprotección entre los tres grupos.

Para comparar los tres grupos de tumores y la adopción de medidas físicas encaminadas a la fotoprotección se ha realizado un análisis de tabla de contingencia mediante el test de la X^2 de Pearson, complementado con un análisis de residuos. Se ha obtenido que existe una asociación estadísticamente significativa entre el grupo del carcinoma espinocelular y la toma de medidas físicas de fotoprotección y entre el grupo del melanoma y la no adopción de medidas físicas, con una $p < 0,002$.

Esto supone que los pacientes con el tipo de cáncer de piel que con mayor frecuencia utilizan medidas físicas de fotoprotección es el carcinoma espinocelular, y el que menos el melanoma.

2.5.- VARIABLES FOTOENVEJECIMIENTO

Al comparar los tres grupos de cáncer cutáneo respecto a los diferentes patrones de exposición solar, no se ha encontrado asociación estadística entre el grupo del carcinoma basocelular y ninguno de los signos de daño actínico (precancer, queilitis actínica, desdiferenciación del bermellón y piel losángica) ni con ninguna de las categorías de las diferentes clasificaciones de fotoenvejecimiento (patrón de arrugas periorculares, patrón de arruga submentoniana y clasificación de Glogau). No obstante, existe una tendencia que no alcanza significación estadística entre este grupo y el patrón de arrugas periorculares tipo 0-1 y el patrón de arruga submentoniana tipo 1.

➤ COMPARACIÓN DEL TIPO DE CÁNCER DE PIEL RESPECTO A LA PRESENCIA DE PRECANCER CUTÁNEO

Los resultados de la muestra se reflejan en la siguiente tabla.

TIPO DE CÁNCER	PRECANCER CUTÁNEO	
	NO	SI
Carcinoma espinocelular	5	45*
Carcinoma basocelular	41	44
Melanoma	39*	12

Tabla 56.- Presencia de precáncer cutáneo entre los tres grupos.

Para comparar los tres grupos de tumores y la presencia de signos cutáneos de precáncer se ha realizado un análisis de tabla de contingencia mediante el test de la X^2 de Pearson, complementado con un análisis de residuos. Se ha obtenido que existe una asociación estadísticamente significativa entre el grupo del carcinoma espinocelular y la presencia de precáncer cutáneo y entre el

grupo de melanoma con la no presencia de este tipo de daño actínico, con una $p < 0,0005$.

Esto supone que los pacientes con el tipo de cáncer de piel que con mayor frecuencia presentan queratosis actínicas son los pacientes con carcinoma espinocelular, y los que menos los de melanoma.

➤ COMPARACIÓN DEL TIPO DE CÁNCER DE PIEL RESPECTO A PRESENCIA DE QUEILITIS ACTÍNICA

Los resultados de la muestra se reflejan en la siguiente tabla.

TIPO DE CÁNCER	QUEILITIS ACTÍNICA	
	NO	SI
Carcinoma espinocelular	34	16*
Carcinoma basocelular	72	13
Melanoma	47*	4

Tabla 57.- Presencia de queilitis actínica entre los tres grupos.

Para comparar los tres grupos de tumores y la existencia de queilitis actínica concomitante se ha realizado un análisis de tabla de contingencia mediante el test de la X^2 de Pearson, complementado con un análisis de residuos. Se ha obtenido que existe una asociación estadísticamente significativa entre el grupo del carcinoma espinocelular y la presencia de queilitis actínica y entre el grupo de melanoma con la no presencia de queilitis actínica, con una $p < 0,003$.

Al igual que en el análisis de queratosis actínicas, los pacientes con el tipo de cáncer de piel que con mayor frecuencia presentan queilitis actínicas son los pacientes con carcinoma espinocelular, y los que menos los de melanoma.

➤ **COMPARACIÓN DEL TIPO DE CÁNCER DE PIEL RESPECTO A LA DESDIFERENCIACIÓN DEL BERMELLÓN**

Los resultados de la muestra se reflejan en la siguiente tabla.

TIPO DE CÁNCER	DESDIFERENCIACIÓN DEL BERMELLÓN	
	NO	SI
Carcinoma espinocelular	21	29*
Carcinoma basocelular	60	25
Melanoma	45*	6

Tabla 58.- Presencia de desdiferenciación del bermellón entre los tres grupos.

Para comparar los tres grupos de tumores y la presencia de una desdiferenciación del bermellón se ha realizado un análisis de tabla de contingencia mediante el test de la X^2 de Pearson, complementado con un análisis de residuos. Se ha obtenido que existe una asociación estadísticamente significativa entre el grupo del carcinoma espinocelular y la presencia de este signo clínico y entre el grupo de melanoma con la presencia de un labio no desdiferenciado, con una $p < 0,0005$.

Esto supone que los pacientes con el tipo de cáncer de piel que con mayor frecuencia presentan desdiferenciación del bermellón son los pacientes con carcinoma espinocelular, y los que menos los de melanoma.

➤ **COMPARACIÓN DEL TIPO DE CÁNCER DE PIEL RESPECTO A LA PRESENCIA DE PIEL LOSÁNGICA**

Los resultados de la muestra se reflejan en la siguiente tabla.

TIPO DE CÁNCER	PIEL LOSÁNGICA	
	NO	SI
Carcinoma espinocelular	21	29*
Carcinoma basocelular	60	25
Melanoma	45*	6

Tabla 59.- Presencia de piel losángica entre los tres grupos.

Para comparar los tres grupos de tumores y la presencia de una piel losángica se ha realizado un análisis de tabla de contingencia mediante el test de la X^2 de Pearson, complementado con un análisis de residuos. Se ha obtenido que existe una asociación estadísticamente significativa entre el grupo del carcinoma espinocelular y la presencia de piel losángica y entre el grupo de melanoma con la no presencia de la misma, con una $p < 0,0005$.

Lo que supone que el tipo de cáncer de piel que con mayor frecuencia se presenta en pieles más fotoenvejecidas de lo esperado para su edad es el carcinoma espinocelular, mientras que el melanoma lo hace en pieles no fotoenvejecidas.

➤ **COMPARACIÓN DEL TIPO DE CÁNCER DE PIEL RESPECTO AL PATRÓN DE ARRUGAS PERIOCULARES.**

Los resultados de la muestra se reflejan en la siguiente tabla.

TIPO DE CÁNCER	PATRÓN DE ARRUGAS PERIOCULARES		
	TIPO 0-1	TIPO 2	TIPO 3-4
Carcinoma espinocelular	1	6	43*
Carcinoma basocelular	24	19	42
Melanoma	17*	19*	15

Tabla 60.- Patrón de arrugas periorculares entre los tres grupos.

Para comparar los tres grupos de tumores y el patrón de arrugas periorculares se ha realizado un análisis de tabla de contingencia mediante el test de la X^2 de Pearson, complementado con un análisis de residuos. Se ha obtenido que existe una asociación estadísticamente significativa entre el grupo del carcinoma espinocelular y el patrón de arrugas periorculares 3 y 4, y entre el grupo de melanoma y los patrones 0-1 y 2, con una $p < 0,0005$.

Lo que supone que el tipo de cáncer de piel que con mayor frecuencia se presenta junto con arrugas periorculares más marcadas es el carcinoma espinocelular, mientras que el melanoma lo hace en pacientes sin ellas, o bien éstas son muy escasas.

➤ **COMPARACIÓN DEL TIPO DE CÁNCER DE PIEL RESPECTO AL PATRÓN DE ARRUGA SUBMENTONIANA.**

Los resultados de la muestra se reflejan en la siguiente tabla.

TIPO DE CÁNCER	PATRÓN DE ARRUGA SUBMENTONIANA		
	TIPO 1	TIPO 2	TIPO 3
Carcinoma espinocelular	3	18	29*
Carcinoma basocelular	32	28	25
Melanoma	27*	18	6

Tabla 61.- Patrón de arruga submentoniana entre los tres grupos.

Para comparar los tres grupos de tumores y el patrón de arrugas submentonianas se ha realizado un análisis de tabla de contingencia mediante el test de la X^2 de Pearson, complementado con un análisis de residuos. Se ha obtenido que existe una asociación estadísticamente significativa entre el grupo del carcinoma espinocelular y el patrón de arruga submentoniana tipo 3, y entre el grupo de melanoma y el patrón tipo 1, con una $p < 0,0005$.

Lo que supone que el tipo de cáncer de piel que con mayor frecuencia se presenta junto con la arruga submentoniana más marcada es el carcinoma espinocelular, y el que menos el melanoma.

➤ **COMPARACIÓN DEL TIPO DE CÁNCER DE PIEL RESPECTO A LA CLASIFICACIÓN DE FOTOENVEJECIMIENTO DE GLOGAU.**

Los resultados de la muestra se reflejan en la siguiente tabla.

TIPO DE CÁNCER	CLASIFICACIÓN DE GLOGAU		
	TIPO I Y II	TIPO III	TIPO IV
Carcinoma espinocelular	2	17	31*
Carcinoma basocelular	29	34	22
Melanoma	25*	18	8

Tabla 62.- Clasificación de Glogau entre los tres grupos.

Para comparar los tres grupos de tumores y la clasificación de Glogau se ha realizado un análisis de tabla de contingencia mediante el test de la X^2 de Pearson, complementado con un análisis de residuos. Se ha obtenido que existe una asociación estadísticamente significativa entre el grupo del carcinoma espinocelular y el tipo IV de fotoenvejecimiento, y entre el grupo de melanoma y el tipo I y II, con una $p < 0,0005$.

Lo que supone que el tipo de cáncer de piel que con mayor frecuencia se presenta en pieles más fotoenvejecidas es el carcinoma espinocelular, mientras que el melanoma lo hace en pieles poco fotoenvejecidas.

VII.- DISCUSIÓN



El envejecimiento es un proceso multisistémico, siendo la piel el órgano sobre el que se presenta de forma más evidente. La exposición solar es su principal factor extrínseco desencadenante, al igual que ocurre con el cáncer de piel, (Silveira y Pedroso, 2014). Por este motivo se hace necesario investigar ambos procesos de forma conjunta para estudiar cómo se relacionan entre sí y su grado de implicación en cada una de las variantes del cáncer de piel.

El fotoenvejecimiento cutáneo representa en la actualidad uno de los grupos de alteraciones más frecuentes en patología humana, y el cáncer cutáneo, una de sus expresiones extremas (Matsumara y Ananthaswamy, 2002). Dicha neoplasia maligna es la más frecuente en humanos; esto es lógico que sea así, si tenemos en cuenta que la piel es el órgano más extenso del cuerpo humano (alrededor de dos metros cuadrados) y tiene como función principal actuar como barrera de protección, tanto del medio interno, como frente a la atmósfera y muy especialmente a las radiaciones solares (Avci et al, 2013).

Además, durante las últimas décadas, la exposición solar ha sufrido un aumento considerable, sobre todo la de tipo recreativo o intermitente, por lo que la "dermatoheliosis" se presenta también en personas jóvenes que se exponen a la radiación solar sin protección, o a fuentes de luz ultravioleta artificial buscando un bronceado rápido (*Camacho, 2001*), por lo que durante los últimos años se ha ido generando de forma paulatina un nuevo cambio social, gracias al cúmulo progresivo de conocimientos en el sentido de que la exposición solar y por tanto el bronceado pueden comportar un grave riesgo.

Muchos de los casos de cáncer cutáneo son prevenibles, pudiendo actuar de manera curativa si se establece un diagnóstico precoz. En este sentido, existen una serie de factores, generalmente genéticos, en los que no es posible intervenir: como el fototipo, color de ojos, cabello, mecanismos moleculares de reparación del daño actínico, etc. En cambio, sí es posible hacerlo en relación con los hábitos de exposición solar, que son la principal

causa de aumento de incidencia de cáncer de piel en las últimas décadas (Watson et al, 2015).

La prevalencia global de cáncer cutáneo se ha triplicado desde 1970 y, aunque inicialmente fue debido a una mayor detección precoz, en los últimos años se ha producido un aumento del número de casos en estadios más avanzados, lo que supone un aumento paralelo de la mortalidad en determinados segmentos de la población (Jemal et al, 2011).

El cáncer de piel supone un verdadero problema de salud pública, no sólo debido a su alta prevalencia, cerca de 5 millones de adultos son tratados anualmente en Estados Unidos, sino también por el coste económico que supone, próximo a los 8,1 millones de dólares anuales (Guy et al, 2015). Este aumento de gasto público dedicado al tratamiento del cáncer de piel, no sólo se debe al encarecimiento gradual de los tratamientos, sino también al aumento de incidencia de estas patologías. Por este motivo, el establecimiento de campañas preventivas eficaces frente al cáncer de piel supone un impacto tanto en términos de salud como económicos.

Debido a las diferencias en cuanto a la naturaleza del cáncer de piel, comportamiento y pronóstico, se ha clasificado de forma clásica en dos grupos: cáncer de piel no melanoma (CPNM) y melanoma. El primer grupo, por su elevada frecuencia, está representado fundamentalmente por el carcinoma basocelular y el espinocelular. No obstante, a pesar de que esta clasificación es útil para destacar la figura del melanoma sobre el resto de los tumores cutáneos, cada vez está cayendo más en desuso por las importantes diferencias biológicas que presenta un grupo tan heterogéneo como el CPNM (Hernández-Gil et al, 2006).

El **carcinoma basocelular** es el cáncer de piel más prevalente en la raza blanca, y en los países del norte de Europa representa hasta 1/3 del total de cánceres diagnosticados. El riesgo acumulado de desarrollar este tumor a lo

largo de la vida oscila entre el 23 y el 39 % (Miller y Weinstock, 1994). La incidencia ha aumentado a lo largo de las últimas dos décadas debido al aumento de la esperanza de vida y a la modificación de los hábitos de exposición solar, sobre todo relacionados con un aumento de la exposición recreativa (Tran, 2003). El pronóstico, de forma general, es bueno, con un riesgo de metástasis menor del 1 %, considerando más del 95 % de los casos como tumores de bajo riesgo (Porceddu, 2015).

El **carcinoma espinocelular** es el segundo cáncer de piel más frecuente del grupo de CPNM y su incidencia también se encuentra en aumento. El riesgo acumulado de desarrollarlo a lo largo de la vida es del 4-14 % y, aunque es cuatro veces menos prevalente que el carcinoma basocelular, produce un mayor número de muertes al año (Gandhi y Kampp, 2015).

En tercer lugar, por frecuencia, se encuentra el **melanoma**. Se sitúa, según las series, entre el quinto y sexto cáncer más frecuente en el ser humano, pero en números absolutos es el cáncer de piel que presenta mayor mortalidad, cuatro veces superior a la del grupo de CPNM (Gandhi y Kampp, 2015). Su incidencia ha aumentado entre 1993 y 2007 en torno al 20 %, según los datos de la Red Española de Registros de Cáncer.

En el estudio que presentamos hemos analizado los hábitos de exposición solar y los signos de fotoenvejecimiento de los tres principales cánceres de piel: carcinoma espinocelular, carcinoma basocelular y melanoma.

Trabajos previos investigan estas relaciones, pero de forma individualizada. Es decir, se estudian los patrones de exposición solar relacionados con el cáncer del piel no melanoma (Rosso et al, 1996), los relacionados con el melanoma (Gandini et al, 2005), o los signos de fotoenvejecimiento presentes en determinados cánceres cutáneos (Caini et al, 2009; Wendt et al, 2011). Sin embargo, en nuestro trabajo recogemos globalmente dichas características para cada uno de los tres tumores y los

comparamos entre sí. De esta manera, creemos que se ponen de manifiesto, de forma más evidente, las características distintivas entre cada uno de ellos.

Para ello, en nuestro estudio recogimos una muestra de 186 pacientes formada por: 85 carcinomas basocelulares (45,7 %), 51 melanomas (27,4 %) y 50 carcinomas espinocelulares (26,9 %). Siendo la localización predominante la cabeza y cuello (56,4 %), seguida del tronco (21 %) y con el mismo número de casos las extremidades inferiores y superiores (11,3 %).

Exposición solar y carcinoma espinocelular: de los tres principales cánceres cutáneos, el que presenta el comportamiento mejor establecido en su relación con los distintos patrones de exposición solar es el **carcinoma espinocelular**.

Los resultados de nuestro estudio, coinciden en general con los descritos en las principales investigaciones publicadas en este sentido (Rosso et al, 1996; Wassberg et al, 2001; Buendía et al, 2002; Kennedy et al, 2003; Wendy Fu y Cockerell, 2003; Zanetti et al, 2006; Deady et al, 2014), puesto que encontramos una asociación significativa entre este tipo de cáncer de piel y la **exposición solar crónica**.

En nuestro trabajo, además de establecer dicha asociación, nosotros comparamos el número de horas de exposición solar crónica recibida por los pacientes con carcinoma espinocelular con la recibida por los pacientes con los otros tumores, evidenciando que dicho número era significativamente más alto para este tumor que para el resto. Asimismo, determinamos en 50.000 el número de horas a partir de las que encontramos que existía significación estadística. Estos datos son similares a los descritos en el estudio Helios II (Rosso et al, 1996), en el que se estimaba en 70.000 horas, la exposición a partir de la cual se producía un incremento exponencial en la presentación de carcinomas espinocelulares. Estas estimaciones son de gran relevancia, ya que se ha llegado a proponer la consideración del carcinoma espinocelular como enfermedad profesional.

De esta forma, se podría cuantificar y establecer un límite de número de horas de exposición solar recibida a lo largo de la vida laboral de los individuos, al igual que ocurre, por ejemplo, con los dosímetros y el seguimiento en la dosis de radiaciones ionizantes recibidas en los profesionales de Radiología. En estos, cuando el trabajador alcanza dicho límite, debe ser reubicado, o bien liberado de las funciones habituales que conlleven mayor acumulación de radiación.

Existen otros parámetros obtenidos en nuestro trabajo que refuerzan esta relación. En primer lugar, la localización. De las distintas áreas anatómicas consideradas por nosotros, sólo encontramos asociación significativa con la región de la cabeza y el cuello. Ésta, se considera como la zona cutánea fotoexpuesta más representativa de exposición crónica. Algunos estudios previos señalan también la relación del carcinoma espinocelular con otras zonas anatómicas como el dorso de las manos (Marks, 1995; Wassberg et al, 2001). En nuestro estudio, probablemente también ocurra, puesto que las extremidades ocupan el segundo lugar en frecuencia de presentación tumoral, pero no detectamos asociación estadística puesto que nosotros no consideramos la extremidad completa, sin la subdivisión en unidades de menor tamaño.

La edad también aporta información sobre la relación del carcinoma espinocelular y la exposición crónica. En nuestros resultados se observa que la edad de presentación de este tipo tumoral es significativamente mayor que la del resto de tumores objeto del estudio, con una diferencia de 10 años sobre el carcinoma basocelular y de 20 años con el melanoma. Este rango más amplio conlleva un aumento progresivo de la exposición a expensas principalmente de la crónica.

El tercer parámetro del estudio que refuerza dicha relación corresponde a la asociación del carcinoma espinocelular con el desempeño de profesiones fotoexpuestas.

Por lo tanto, teniendo en cuenta todas las características anteriores se puede definir como **individuo de alto riesgo** para el desarrollo de carcinoma espinocelular a una persona de edad avanzada, que ha mantenido periodos laborales fotoexpuestos prolongados, siendo la localización corporal más frecuente la cabeza o el cuello.

En los últimos años ha cobrado especial importancia el papel de la **exposición solar intermitente** en la génesis del carcinoma espinocelular (Iannacone et al, 2012), considerándose aún más perjudicial cuando se recibe en la infancia y adolescencia. Sin embargo, los resultados de nuestro estudio difieren claramente en este sentido, puesto que al analizar la posible relación entre ambos, observamos asociación entre el carcinoma espinocelular y la NO exposición a este tipo de patrón de exposición solar.

Además, cuando analizamos nuestros resultados tras separar los grupos en diferentes segmentos en función de la edad (antes y después de los 20 años), y en función de la franja horaria en la que se ha recibido la radiación solar, en alta exposición (10 am-17 horas) y en baja exposición (antes de las 10 am-después de las 17 horas), encontramos asociación estadística entre el carcinoma espinocelular y la NO exposición, para cada una de ellas. Asimismo, los resultados concuerdan, cuando se relacionan dichos grupos en función del número total de horas acumuladas de este patrón de exposición. De modo que observamos asociación estadísticamente significativa entre el carcinoma espinocelular y la exposición solar intermitente, en todas sus formas, sólo para aquellos pacientes que no han recibido o han acumulado menos de 1000 horas a lo largo de su vida, es decir, individuos con poca o nula exposición intermitente.

Por ello, los resultados de nuestro trabajo apoyan la hipótesis de las primeras investigaciones sobre el tema, en las que se afirmaba que la exposición intermitente no interviene en el desarrollo del carcinoma espinocelular (Marks, 1995; Rosso et al, 1996). Este último, corresponde a un estudio multicéntrico realizado sobre población del sur de Europa. En él, se defiende la posibilidad de que la escasa relación observada respecto al tipo de exposición solar intermitente sea debida a que el alto número de horas de exposición solar de los pacientes de este grupo, impida la acumulación de otros patrones de exposición diferentes. Es decir, se postula que el individuo tipo de este grupo al realizar un trabajo al aire libre con amplias jornadas laborales, no

dispone de muchos días o semanas al año de periodo vacacional para exponerse al sol de forma intermitente.

Este hecho lo comprobamos en nuestro trabajo, ya que cuando entrevistamos a los pacientes con carcinoma espinocelular, un importante número de ellos presentan estas características y han desarrollado su trabajo en el campo, en el mar y en otras profesiones de similares características. Pero, cuando analizamos los datos globalmente, observamos que entre el 60-66 % de los individuos del grupo han recibido exposición intermitente por encima de los 20 años, y entre el 34-40 % en la infancia y adolescencia. Por este motivo, consideramos que no es despreciable el número de pacientes que han estado expuestos a este patrón; lo que refuerza aún más la independencia del carcinoma espinocelular y la exposición solar intermitente.

En cuanto a las **quemaduras solares**, representan la exposición de máxima intensidad a radiación UV en un menor periodo de tiempo; por lo que cabría pensar que si el carcinoma espinocelular no se ve influenciado por la exposición intermitente, tampoco debería estarlo por las quemaduras solares.

En este sentido, los resultados de nuestro estudio demuestran una clara asociación del carcinoma espinocelular con la ausencia de quemaduras solares a lo largo de la vida, tanto si estas se han producido antes como después de los 20 años de edad. Los resultados concuerdan con los del estudio Helios I y II (Rosso, et al, 1996; Zanetti, et al, 1996). En cambio difieren de dos trabajos que apoyan dicha relación (Kennedy et al, 2003; Iannacone et al, 2012). El primero de ellos afirma que las quemaduras solares son un factor de riesgo para el desarrollo del carcinoma espinocelular cuando se producen antes de los 20 años, sobre todo en la infancia y por debajo de los 6 años. El segundo trabajo (Iannacone et al, 2012) concluye que las quemaduras solares constituyen un factor de riesgo independiente de la edad, aunque el periodo más crítico sigue siendo la infancia y adolescencia. Es necesario señalar que en ambos trabajos no se concretan las características que definen la quemadura solar. En el trabajo de Kennedy tan solo se menciona que se trata de

quemaduras dolorosas (Kennedy et al, 2003) y en el de Iannacone (Iannacone et al, 2012) de quemaduras que causan ampollas. En nuestro estudio hemos considerado como quemaduras solares aquellas que son dolorosas, descamativas o ampollosas y cuya duración no sea inferior a las 48 horas. Estas diferencias a la hora de definir las variables creemos que pueden también influir, de alguna manera, respecto a las diferencias descritas en los resultados.

El **patrón de exposición solar asociado a la realización de actividades recreativas al aire libre** es difícil de cuantificar en este tipo de estudios. Usualmente se tiene en cuenta cualquier actividad realizada de forma regular durante algún periodo o durante toda la vida del individuo. Por otra parte, son pocos los estudios que cuantifican este tipo de exposición para el carcinoma espinocelular (Rosso et al, 1996; Buendía et al, 2002). En ellos, se hace referencia sobre todo a deportes al aire libre y consideran a este patrón de exposición como factor protector frente al desarrollo del carcinoma espinocelular. En nuestro estudio, no hemos encontrado asociación entre este patrón de exposición y dicho tipo de cáncer cutáneo. Sin embargo, cuando analizamos los resultados en función del número de horas de exposición solar, sí que observamos cierta tendencia entre el carcinoma espinocelular y el grupo de pacientes con alto número de horas recibidas de este tipo de exposición (5.000-10.000 horas).

La explicación a este fenómeno puede encontrarse en que en nuestro estudio cuantificamos el número de horas total de cualquier actividad al aire libre, no sólo de las recibidas durante la realización de actividades deportivas. De esta manera, se tienen en cuenta un buen número de otras actividades no deportivas, como por ejemplo el cuidado de la tierra, caminar, etc; que suman un importante número de horas de exposición a lo largo de la vida, y que provocan que un posible factor protector termine por convertirse en un factor de riesgo.

En nuestro trabajo, las características correspondientes al **fotoenvejecimiento** alcanzan su máxima expresión en relación con el tipo

tumoral correspondiente al carcinoma espinocelular, ya que encontramos una evidente asociación entre todos los signos tanto de daño actínico como de fotoenvejecimiento y dicho tumor. Asimismo, y como no podría ser de otra manera, si se considera a la queratosis y a la queilitis actínica como un proceso de precáncer que puede acabar en el desarrollo del carcinoma espinocelular, ambas lesiones deben estar presentes en los pacientes con este tipo de cáncer cutáneo. En este caso la radiación UV actúa como carcinógeno completo, es decir, es capaz de inducir y de promover el desarrollo del cáncer y, por tanto, también de sus precursores (D´orazio et al, 2013).

En nuestro trabajo se evidencia la asociación entre el carcinoma espinocelular y las puntuaciones más altas en las clasificaciones de fotoenvejecimiento estudiadas. Los pacientes presentaban clínicamente desdiferenciación del bermellón, un patrón de arrugas periorcarias moderadas y múltiples y una arruga submentoniana intensa. En la clasificación de Glogau encontramos la asociación con el grupo más alto, en este caso el IV, que se caracteriza por ser pacientes mayores de 60 años, con tonalidad cutánea amarillenta, piel atrófica en la que predominan las arrugas en toda la cara y dificultad para utilizar maquillaje porque éste se agrieta.

Otro resultado relevante relacionado con el fotoenvejecimiento de estos pacientes es el obtenido del estudio de la piel losángica. El parámetro, aunque literalmente hace referencia a la presencia de una piel romboidal, en nuestro trabajo fue considerado como el hallazgo de una piel más envejecida de lo esperado para la edad del individuo estudiado. Se evidenció asociación entre el carcinoma espinocelular y este tipo de piel, por lo que concluimos que estos pacientes tienen un fotoenvejecimiento muy acusado, mayor incluso del esperado para su edad. Esta asociación confirma, aún más si cabe, la relación existente entre el carcinoma espinocelular y la exposición solar crónica, que es el principal factor de riesgo para ambos procesos; y pone de manifiesto la importancia de los mecanismos de fotoenvejecimiento celular en el desarrollo de este cáncer de piel.

Exposición solar y melanoma: de los tres cánceres de piel estudiados en nuestro trabajo el más importante por el aumento de su incidencia, mortalidad e impacto en la sociedad es el **melanoma**. Su comportamiento ha sido estudiado desde diferentes perspectivas. Este aspecto es muy importante a la hora de presentar los resultados y valorar los de cada uno de los estudios previos. Por ello, al plantear el nuestro, decidimos separar del resto de los pacientes con melanoma a aquellos con diagnóstico anatomopatológico de lentigo maligno melanoma debido a que este tipo clínicopatológico tiene una clara relación con el patrón de exposición solar crónico, lo que difiere de manera considerable del resto de los tipos de melanoma.

De este modo, el lentigo maligno melanoma, a diferencia del resto de tipos de melanomas, se caracteriza por presentarse en pacientes de mayor edad, que han sufrido una gran acumulación de radiación UV y por localizarse principalmente en zonas de exposición crónica (Gillgren et al, 1999; Durnick et al, 2004). Como todo esto está aceptado ampliamente en los diferentes estudios publicados sobre el tema, en el nuestro nos propusimos caracterizar el comportamiento solar del resto de subtipos de melanoma exceptuando al lentigo maligno melanoma.

Además, en los últimos años se ha propuesto la *teoría de la vías divergentes del melanoma* (Whiteman et al, 2003). Dicha teoría, ya citada con anterioridad, caracteriza el comportamiento biológico y los factores de riesgo del melanoma en función de la localización tumoral y no del subtipo anatomopatológico. Propone la existencia de dos vías bien diferenciadas que finalizan en la presentación de dos tipos de melanoma con características distintas. La primera vía se compone de aquellos pacientes que presentan un gran número de nevus en el tronco y la segunda por pacientes con escasas lesiones melanocíticas. En ambos casos, la iniciación del proceso tumoral es desencadenada por exposiciones solares de gran intensidad, principalmente quemaduras solares, en la infancia y adolescencia.

Los pacientes de la primera vía, con gran número de nevos, desarrollarían el melanoma en etapas más precoces ya que presentan un mayor número de melanocitos ontogénicamente predispuestos. En este caso la promoción tumoral dependerá de factores del huésped, una vez que la iniciación ha sido desencadenada por la quemadura solar. Este grupo está formado por pacientes más jóvenes, con múltiples nevos, con melanomas de extensión superficial y nodulares, localizados en tronco, es decir, en áreas de exposición solar intermitente.

En la segunda vía, como el número de nevos y, por ende, de melanocitos es menor, una vez ocurrida la iniciación tumoral, que está desencadenada por las quemaduras solares en la infancia y adolescencia, será preciso que los pacientes reciban mayores dosis, en este caso de exposición solar crónica, para terminar desarrollando el melanoma. Este segundo grupo lo conforman pacientes de mayor edad, con melanomas de tipo lentigo maligno, y localizados en cabeza y cuello, es decir en áreas de exposición solar crónica.

Esta teoría de "melanoma en función de su localización" ha intentado modificar los criterios epidemiológicos de estudio de este cáncer. Posteriormente, estudios de diversos autores han apoyado esta hipótesis con sus resultados (Nikolaou et al, 2008; Caini et al, 2009; Chang et al, 2009; Nagore et al, 2009; Olsen et al, 2011).

No obstante, en el diseño de nuestro trabajo decidimos no estudiar el melanoma en función de la localización, sino estudiarlo de forma global, tan solo excluyendo el tipo lentigo maligno melanoma, debido a que detectamos un problema importante en relación con los criterios de inclusión descritos en los trabajos anteriores.

En el trabajo original que desarrolla por primera vez la anteriormente citada teoría (Whiteman et al, 2003), se separaban los LMM del resto de tipos de melanoma, utilizando a los pacientes con lentigo maligno melanoma como

grupo control de todos los melanomas. De esta forma, creemos que se puede analizar correctamente la posible existencia de diferencias de comportamiento del melanoma en función de la localización, ya que al quedar excluido el léntigo maligno melanoma, dejará de influir decisivamente en las características del área donde suele presentarse, en este caso la cabeza y el cuello.

Sin embargo, el resto de trabajos anteriormente citados (Nikolaou et al, 2008; Caini et al, 2009; Chang et al, 2009; Nagore et al, 2009; Olsen et al, 2011), que apoyan esta teoría, lo hacen sin la exclusión del lentigo maligno melanoma como en el trabajo original, por lo que consideramos que no se cumple la premisa principal que permita refrendar los resultados iniciales de Whiteman, 2003, aún por confirmar.

La **exposición solar crónica** y el melanoma constituyen una de las relaciones de causalidad más difíciles de establecer. En nuestro trabajo no encontramos asociación entre ambos.

Algunos autores consideran dicho patrón como un factor protector frente al desarrollo del melanoma (Mackie y Aitchinson, 1982; Holman et al, 1986; Kennedy et al, 2003; Hu et al, 2004; Gandini et al, 2005). Por ello, decidimos estudiar la posible relación entre ambos en función del número de horas de exposición crónica recibida. Cuando realizamos este análisis, encontramos asociación en aquellos pacientes con melanoma que no han estado expuestos a este patrón de exposición, o lo han hecho con un número inferior a 10.000 horas totales acumuladas a lo largo de su vida. Teniendo en cuenta que el número medio de horas de exposición crónica de los pacientes con melanoma en nuestro estudio estaba próximo a las 20.000 horas, creemos que estos resultados indican que dicha asociación se correlaciona con un escaso número de horas de exposición solar crónica.

Los diferentes trabajos publicados hasta el momento que estudian esta relación han aportado conclusiones discordantes. Para algunos, la exposición

solar crónica puede actuar como factor protector si acumula un número de horas pequeño (Kennedy et al, 2003), o un gran número de horas (Elwood et al, 1985). Para otros, puede considerarse un factor causal sólo para los melanomas de cabeza y cuello (Whiteman et al, 2003; Caini et al, 2009), o bien puede actuar como factor protector sólo frente a la presentación de melanomas en áreas anatómicas con exposición intermitente, como el tronco (Caini et al, 2009) e incluso puede que no corresponda a un factor de riesgo ni tampoco actuar como factor protector (Katalinic et al, 2003).

De todas las posibilidades anteriores, nuestros resultados comparten similitudes con los propuestos por Elwood (Elwood et al, 1985). Este autor afirma que no existe una relación lineal entre el melanoma y la exposición solar crónica. En este caso, una exposición acumulativa escasa, se considera un factor de riesgo para el desarrollo de melanoma. Estima que menos de 8 horas a la semana, es decir, menos de 400 horas anuales aumentan el riesgo de melanoma. En cambio, exposiciones acumulativas grandes confieren protección frente a la presentación de este cáncer cutáneo, por lo que postula que un número bajo de horas de exposición crónica actuaría como lo hace la exposición intermitente, mientras que un número elevado estabilizaría la actividad melanocitaria, conferiría un bronceado más estable y produciría un engrosamiento epitelial, como mecanismos de defensa frente al desarrollo tumoral.

En este sentido, nuestros resultados, como comentamos anteriormente, mostraron que existía asociación entre el melanoma y el grupo de pacientes que menos horas de exposición solar crónica había recibido, siendo la cifra de horas estimada similar a la descrita en el trabajo anterior (Elwood et al, 1985).

Por el contrario, nuestros resultados difieren de los obtenidos por otros estudios anteriores (Kennedy et al, 2003), en los que se considera que las exposiciones solares de tipo crónico escasas, menores de 30.000 horas, son un factor protector frente a la aparición del melanoma.

Otros hallazgos que hemos encontrado, aunque de forma indirecta, excluyen la relación entre la exposición solar crónica y el melanoma, son: la comparación entre los tres tipos de cáncer cutáneo objeto del estudio y el número de horas recibidas de este tipo de exposición solar acumulativa, y la edad de los pacientes.

Con respecto a la primera, el número de horas recibidas de forma global es significativamente menor para el melanoma que para el resto de tumores. En relación con la edad, el grupo del melanoma presenta una edad media de 58 años, entre 10 y 20 años inferior con respecto al carcinoma basocelular y carcinoma espinocelular respectivamente. De lo que cabe deducir que para el desarrollo del melanoma, o bien, no es fundamental la presencia de este patrón de exposición solar crónica, o bien no precisa de un número de horas acumulativo tan elevado como el resto de los tipos tumorales para su desarrollo.

También encontramos en nuestro estudio otros datos que ponen en duda esta relación, como la asociación encontrada entre el melanoma y la ausencia de signos de fotoenvejecimiento o la predilección de este tumor por desarrollarse en zonas anatómicas propias de una exposición solar intermitente y no con la exposición solar crónica.

De modo que consideramos que de todos los patrones de exposición solar descritos, la **exposición intermitente** es la que interviene de forma más decisiva en el desarrollo del melanoma. La influencia del momento de la vida del individuo en el que se ha recibido dicha exposición juega un papel fundamental en el proceso de iniciación tumoral en determinados cánceres de piel, pero lo hace de forma más determinante en el melanoma. Es por ello por lo que decidimos dividir este patrón de exposición en dos periodos bien determinados, estableciendo la edad de 20 años como límite entre la edad adulta y el periodo de infancia y adolescencia.

De la misma forma, la exposición intermitente, que es la que se experimenta durante los periodos vacacionales, no se recibe de forma lineal a lo largo del día. Los pacientes pueden recibir mayor o menor cantidad de radiación UV según las horas del día a las que se expongan al sol. Esto es, un mismo número de horas de fotoexposición en la época estival entre dos individuos no equivale necesariamente a la misma cantidad de radiación UV recibida. Por ello, en nuestro estudio, también cuantificamos por separado el número de horas de exposición recibidas entre esas dos franjas horarias. La primera, de máxima intensidad, entre las 10 de la mañana y las 17 horas; y la segunda, antes de las 10 de la mañana y después de las 17 horas. De todos los estudios revisados, sólo el nuestro tiene en cuenta esta separación en franjas horarias de exposición solar, además de en periodos de la vida del individuo.

Así, de los patrones de exposición solar analizados, el de exposición intermitente es el patrón más frecuente en los pacientes con melanoma, sobre todo en la franja horaria de máxima intensidad solar. En nuestro grupo de pacientes ocupa el primer lugar, seguida de la recibida fuera de esta franja horaria. Este patrón se repite en más del 80 % de los pacientes con melanoma, mientras que la exposición solar crónica y la recibida durante actividades recreativas no alcanzan el 50 % de esta población.

Los resultados de nuestro estudio muestran asociación entre la exposición intermitente recibida en la infancia y adolescencia y el melanoma, tanto para la franja horaria de máxima exposición como para la de menor intensidad solar. Dichos resultados concuerdan con los de la mayoría de trabajos previos revisados (Swerdlow et al, 1998; Kaskel et al, 2001; De Vries et al, 2002; Kennedy et al, 2003; Diffey, 2004; Hu et al, 2004; Lens y Dawes, 2004; Gandini et al, 2005). Mientras, para el grupo por encima de esta edad y para las dos franjas horarias, también existe una tendencia evidente a la asociación entre este patrón de exposición y el melanoma, aunque no alcance la significación estadística.

Otro aspecto importante que consideramos en nuestro trabajo corresponde a la cuantificación de la exposición solar intermitente que se relaciona con la presentación del melanoma. Existen en la bibliografía varios estudios que han analizado esta relación con anterioridad. El principal problema de los mismos es que los sistemas de medida para calcular dicho riesgo difieren entre sí. Algunos realizan la estimación en función del número de semanas al año de exposición intermitente (Nikolaou et al, 2008), fijando a partir de 2 semanas cuando aparece dicho riesgo. Otros trabajos lo hacen midiendo el número de horas de exposición al día y por semana de vacaciones, concluyendo que a partir de 4-8 horas al día por semana de vacaciones se incrementa el riesgo de melanoma (Elwood et al, 1985).

En cambio, en nuestro estudio hemos cuantificado el número total de horas de exposición intermitente a partir de las cuales se detecta asociación con el melanoma. Consideramos que este método es menos dependiente que los anteriores, que dependen en mayor medida de los hábitos individuales de exposición durante el periodo vacacional, y es más reproducible para establecer comparaciones con futuras investigaciones.

Cuando analizamos nuestros resultados en relación con la exposición intermitente durante el periodo de la infancia y adolescencia, encontramos que es a partir de 1.000 horas de exposición, el número límite estadísticamente significativo a partir del cual se presenta el melanoma. Esto ocurría además en relación con las dos franjas horarias consideradas. Este dato creemos que es relevante, ya que se podría pensar que la franja horaria situada fuera de las horas de máxima intensidad solar necesitaría mayor número de horas para desarrollar el melanoma. No obstante, como demuestra el estudio comparativo entre el número de horas de exposición y los diferentes tipos de cáncer de piel, no encontramos diferencias significativas entre el número de horas recibidas y la presencia del cáncer de piel a partir de una determinada dosis de radiación recibida a lo largo de la vida. Es decir, puede que exista un umbral de exposición a partir del cual no influya de forma determinante el continuar

recibiendo mayor cantidad de exposición para el desarrollo del cáncer de piel. Sin embargo, se debe tener en cuenta que las exposiciones no son aisladas, sino que la radiación UV que recibe cada individuo a lo largo de su vida es la suma de diferentes patrones de exposición, lo que aumenta aún más la complejidad del proceso.

A diferencia de lo anterior, el número de horas de exposición intermitente recibidas después de los 20 años de edad, que se relacionan con el melanoma asciende a 2.000. Es decir, son necesarias el doble de horas de exposición en este periodo de la vida para desarrollar el melanoma. Esto, sólo ocurre en la franja horaria comprendida entre las 10 horas y las 17 horas, no detectando dicha asociación para la franja horaria complementaria.

En esta sentido algunos estudios como los del grupo Helios II (Zanetti et al, 2006) señalan que para el desarrollo del melanoma es necesario mayor número de horas de exposición intermitente que para el carcinoma basocelular. En cambio, en nuestro trabajo no observamos diferencias significativas en el número de horas de este tipo de patrón de exposición y estos dos cánceres de piel.

No obstante, un hallazgo indirecto que favorecería la relación entre la exposición solar intermitente y el desarrollo de melanoma es la localización predominante de dicho tumor. En nuestro estudio se asocia con el tronco, las extremidades superiores y las inferiores, no encontrando asociación con el área de cabeza y cuello. Por tanto, globalmente se puede afirmar que este tumor tiende a desarrollarse en regiones anatómicas que reciben radiación UV de forma intermitente y generalmente en gran cantidad.

Como ocurre con el patrón de exposición solar anterior, el haber sufrido **quemaduras solares** se considera un factor de riesgo importante para el desarrollo del melanoma. Los resultados de nuestro estudio demuestran una clara asociación entre la presentación de este tumor y haber experimentado

quemaduras solares, tanto si se han producido antes de los 20 años, como si han sido posteriores a dicha edad. Cuando las cuantificamos, se confirma la relación con la presencia de hasta 5 quemaduras solares a lo largo de la vida del individuo, también independientemente del momento en que se produjeron.

Estos resultados son similares a los descritos en la mayoría de los estudios previos (Kennedy et al, 2003; Whiteman et al, 2003; Hu et al, 2004; Lens y Dawes, 2004). En ellos, se destaca la importancia del papel de las quemaduras solares en la iniciación tumoral para el desarrollo del melanoma en las etapas precoces de la vida, pero pierden relevancia etiológica conforme se van produciendo a una edad más avanzada.

No obstante, los resultados de nuestro estudio se encuentran más en consonancia con los obtenidos en el estudio multicéntrico europeo dirigido por Pfhalberg (Pfhalberg et al, 2001) en el que se señala como en el nuestro, la relación entre el melanoma y cualquier quemadura que se haya producido antes de su diagnóstico, independientemente de la edad. Por lo que postulan que no existen periodos en los que la quemadura solar deja de ser un factor de riesgo para el melanoma.

Por el contrario, nuestras observaciones difieren en gran medida de las obtenidas por el grupo de Zanetti (Zanetti et al, 2006), que no consideran a la quemadura solares como un factor de riesgo para el melanoma; o los resultados de otras investigaciones (Chang et al, 2009), que proponen que las quemaduras producidas en la edad adulta dejan de considerarse como factor de riesgo para el subgrupo de melanomas localizados en la cabeza y el cuello.

Además de analizar globalmente la relación entre las quemaduras solares y el melanoma, estudiamos cada una de ellas en función de su localización para investigar un posible patrón anatómico de presentación del melanoma en las zonas donde se han producido dichas quemaduras. Nuestros resultados, a diferencia de los obtenidos para los otros cánceres del estudio, muestran que

existe asociación entre el melanoma y las localizaciones que no han sufrido quemaduras solares previamente. Sin embargo, no hemos encontrado en la bibliografía trabajos que investiguen esta asociación y que permitan establecer comparaciones.

En este sentido podemos concluir que las quemaduras solares actúan como un factor de riesgo para el melanoma, pero no determinan la localización posterior del tumor. Este fenómeno podría encontrar una explicación si se considera a la quemadura solar como un factor de riesgo global, produciendo daños y cambios en los tejidos más allá de la zona donde se ha producido.

El **patrón de exposición solar asociado a actividades recreativas realizadas al aire libre** ha cobrado mayor interés en los últimos años tras la publicación de diversos estudios que señalan que puede actuar como un factor protector frente al melanoma (Kaskel et al, 2001). En nuestro trabajo no encontramos asociación entre dicho patrón de exposición y el melanoma por lo que no podemos confirmar lo señalado por esos autores a este respecto, aunque cuando estudiamos la relación en función del número de horas recibidas, sí observamos asociación con el melanoma. El límite que establece la significación estadística esta en 10.000 horas de exposición.

No obstante, para establecer la comparación de nuestros resultados con los de otros estudios encontramos una serie de dificultades. En primer lugar porque la mayoría de los trabajos publicados no cuantifican en horas la exposición solar recibida (Kaskel et al, 2001; Nikolaou et al, 2008), sino que simplemente valoran si se han realizado o no actividades al aire libre durante algún periodo de la vida. El segundo motivo que añade dificultad a la generalización de los resultados es que no existen criterios homogéneos entre dichos estudios en cuanto a la consideración de qué tipo de actividades al aire libre deben ser tenidas en cuenta para formar parte de este patrón de exposición. La mayoría de ellos sólo cuantifican las actividades deportivas, mientras que en nuestro estudio hemos considerado cualquier actividad de ocio

o no, que se realice de forma regular fuera de la jornada laboral y del periodo vacacional.

En cuanto a los trabajos de otros autores que analizan esta relación, nuestros resultados coinciden con los del estudio de Zanetti (Zanetti et al, 2006), en el que se observó que el patrón de exposición solar relacionado con actividades al aire libre era un factor de riesgo. En este estudio se observó significación estadística a partir de 4.700 horas de exposición, mientras que en el nuestro ocurría a partir de 10.000 horas.

La relación entre **fotoenvejecimiento y melanoma** se ve influenciada por multitud de parámetros que pueden llegar incluso a variar el sentido de la asociación entre ambos procesos. Como hemos citado anteriormente, clasificamos los signos de fotoenvejecimiento en un primer grupo de signos de daño actínico y un segundo grupo de signos de fotoenvejecimiento propiamente dicho.

Nuestros resultados muestran una clara asociación entre el melanoma y la ausencia de todos los parámetros de daño actínico analizados. Cuando lo comparamos con el resto de cánceres cutáneos objeto del estudio, encontramos que el melanoma no se asocia con la presencia de queratosis actínicas, queilitis actínica ni con la desdiferenciación del borde rojo del labio. En relación a estos datos, más de las $\frac{3}{4}$ partes de los pacientes con melanoma estudiados no habían presentado nunca queratosis actínicas, frente al 50 % de los pacientes con carcinoma basocelular o el 90 % de los carcinomas espinocelulares. Del mismo modo, menos del 10 % de los pacientes con melanoma presentaron signos de queilitis actínica, lo que traduce un porcentaje pequeño de pacientes con daño actínico y melanoma simultáneamente.

Estos resultados concuerdan con los descritos en el estudio de casos y controles llevado a cabo por Nikolaou (Nikolaou et al, 2008), mientras que difieren en gran medida de los señalados por otros autores (Gandini, et al

2005). En este último estudio, en el que se realiza un metanálisis de 60 trabajos anteriores a 2002, se investigan los factores de riesgo asociados al melanoma, estableciendo la asociación entre la presencia de queratosis actínicas y el melanoma. Cabe destacar que en este trabajo se tienen en cuenta multitud de estudios que incluyen al lentigo maligno melanoma, lo que, a nuestro juicio, contamina al grupo general del melanoma con las características tan distintivas de este último tipo tumoral en relación con la exposición solar.

No obstante diversos estudios posteriores (Caini et al, 2009; Chang et al, 2009; Nagore et al, 2009; Olsen et al, 2011), matizan la relación entre el melanoma y la presencia de queratosis actínicas, estableciendo que sólo existe asociación entre daño actínico y el melanoma para aquellos tumores localizados en la cabeza o en el cuello. En nuestro trabajo, como mencionamos anteriormente, no se establece esta asociación cuando incluimos en general todas las áreas anatómicas y excluimos a los pacientes con diagnóstico de lentigo maligno, que sí muestra una clara relación con la presencia de daño actínico.

No obstante, en la revisión bibliográfica realizada hemos encontrado muy pocos estudios sobre la relación entre los signos de fotoenvejecimiento ya señalados y el melanoma. Nuestros resultados demuestran que los pacientes con melanoma corresponden a los escalones más bajos de las diferentes clasificaciones de fotoenvejecimiento utilizadas. Aunque la medida de forma aislada de cada uno de estos parámetros, como el estudio de las arrugas perioculares, puede no representar de forma fiable el grado de la exposición solar recibida (Suppa et al, 2011), consideramos que la combinación de diferentes signos de fotoenvejecimiento similares, pueden permitir llegar a caracterizar mejor la relación entre el fotoenvejecimiento y el melanoma.

Cuando analizamos los resultados de la posible relación entre el patrón de arrugas tanto perioculares como submentoniana, con el melanoma, encontramos la asociación con los tipos 0 y 1 de la primera clasificación

(perioculares) , y el 1 de la segunda (submentoniana). Esto es, los pacientes con melanomas presentan arrugas perioculares muy finas o carecen de ellas, al igual que presentan una arruga submentoniana ligera.

Cuando aplicamos la escala de Glogau en los pacientes con melanoma observamos asociación con los tipos I y II de la misma. Estos grupos se caracterizan por presentar signos de fotoenvejecimiento propios de la segunda a la cuarta década de la vida, con arrugas dinámicas, y escasas alteraciones de la pigmentación facial que pueden ser disimuladas con la aplicación de maquillaje. Por lo tanto, si tenemos en cuenta que la edad media de los pacientes con melanoma en nuestro estudio está próxima a los 60 años, encontramos que los signos de fotoenvejecimiento asociados con el melanoma son muy leves, incluso inferiores a los esperados para su edad en nuestros pacientes.

Nuestros resultados difieren de los de alguno de los pocos estudios al respecto como el de Wendt et al, 2011, en el que se asocia la presencia de signos de fotoenvejecimiento y el melanoma. Cabe destacar que en éste estudio, además de las arrugas, se tienen en cuenta otros parámetros de fotoenvejecimiento del tronco, que nosotros no estudiamos, por los que los resultados no son del todo comparables.

Todos los resultados de nuestro estudio sobre el fotoenvejecimiento en los pacientes con melanoma, junto con los mencionados anteriormente, creemos que apoyan, aunque sea de modo indirecto, la escasa influencia que la exposición solar crónica parece tener en el desarrollo de este tumor.

Exposición solar y carcinoma basocelular: la relación entre el carcinoma basocelular y la exposición solar es, probablemente, la que presenta mayor diversidad de matices y la más compleja de establecer si la comparamos con los restantes cánceres de piel objeto de nuestro estudio (Hannuksela et al, 2001; Joyce y McHenry, 2001; Walther et al, 2004; Zak-Prelich et al, 2004). De modo que cuando se analizan por separado cada uno de los patrones con este tipo de tumor, existen muy pocos datos similares descritos entre los diferentes trabajos previos.

La **exposición solar crónica**, a pesar de la importancia que se le otorgó inicialmente, juega un papel muy variable en el desarrollo de este tumor. Nuestros resultados no alcanzan significación estadística en ninguno de los análisis realizados, ni siquiera cuando clasificamos la exposición crónica en función del número de horas acumulativas recibidas. Por este motivo, no se puede situar a este tumor en ninguno de los segmentos en que consideramos a la exposición solar, ni siquiera en el de mayor exposición, por encima de las 100.000 horas.

Sin embargo, encontramos otros datos que pueden señalar indirectamente una posible asociación entre el carcinoma basocelular y dicho patrón de exposición, como es la localización tumoral. En este caso, como ocurría con el carcinoma espinocelular, detectamos asociación con el área anatómica de la cabeza y el cuello, lo que corresponde a una zona característica de exposición solar crónica. También apoya esta posible relación la diferencia significativa en el número de horas de exposición solar acumulativa que observamos en nuestro estudio, en la que el carcinoma basocelular se caracteriza en ese aspecto por estar más próximo al carcinoma espinocelular que al melanoma.

Por el contrario, como señalan algunos estudios previos, también encontramos otros parámetros, como la edad, que indirectamente ponen en duda la posible asociación entre dicho patrón de exposición y el carcinoma

basocelular (Marks, 1995; Rosso et al, 1996; Joyce y McHenry, 2001; Wassberg et al, 2001; Buendía et al, 2002; Heckmann et al, 2002; Zak-Prelich et al, 2004). En nuestro trabajo, como en los de los autores anteriores, observamos que la media de edad de estos pacientes es inferior a la de los individuos con carcinoma espinocelular, lo que parece indicar que han recibido menor cantidad de radiación UV de forma crónica a lo largo de la vida

Nuestros resultados son similares a los obtenidos en trabajos previos sobre la relación entre la exposición crónica y el carcinoma basocelular (Vitasa et al, 1990; Gallagher et al, 1995; Corona et al, 2001), en los que no se detecta asociación estadística que nos permita extraer conclusiones a este respecto. En cambio, difieren de los presentados por el grupo Helios (Rosso et al, 1996) y por Iannacone (Iannacone et al, 2012) sobre el número total de horas de exposición solar en relación con el carcinoma basocelular. En el primero de estos trabajos, asocian este tumor con un número bajo de horas acumulativas (8.000-10.000), mientras que en el segundo, lo hacen con los segmentos más elevados de horas de exposición. Sin embargo en nuestro estudio no conseguimos detectar dicha asociación con ninguno de los extremos, es decir, ni para el grupo de menos de 10.000 horas ni para el de más de 100.000.

La **exposición solar intermitente** ha ido cobrando importancia en las últimas décadas como principal patrón de exposición implicado en el desarrollo del carcinoma basocelular (Rosso et al, 1996; Stern, 1999; Brooke et al, 2001; Corona et al, 2001; Joyce y McHenry, 2001; Wassberg et al, 2001; Buendía et al, 2002; Tran et al, 2003; Walther et al, 2004; Zak-Prelich et al, 2004; Hussein, 2005). Cuando analizamos nuestros resultados, a pesar de que éste es el patrón de exposición más frecuente en los pacientes con carcinoma basocelular, no conseguimos detectar significación estadística entre ambos, ni para las diferentes franjas horarias, ni tampoco cuando establecemos la diferenciación entre la exposición recibida antes o después de los 20 años de edad. Por lo tanto, no podemos confirmar las conclusiones de los trabajos anteriores.

Sin embargo, cuando clasificamos este tipo de exposición en función del número de horas recibidas, sí detectamos asociación con el hecho de haber recibido más de 2.000 horas de exposición intermitente, en la franja horaria entre las 10 y las 17 horas, en los individuos por encima de los 20 años de edad.

Estos resultados son en cierto modo similares a los de alguno de los estudios previos (Rosso et al, 1996), en el que se establece el límite de horas de exposición intermitente en 2.600, a partir del cual se incrementa el riesgo de desarrollar un carcinoma basocelular. En este caso, se hace referencia al número de horas de exposición intermitente globalmente, mientras que en nuestro estudio representa sólo un determinado periodo de la vida. No obstante, se debe tener en cuenta que el grupo de Rosso sólo tiene en cuenta la exposición intermitente recibida durante las vacaciones en la playa, mientras que nosotros incluimos cualquier tipo de exposición recibida durante los periodos vacacionales. Esto parece favorecer el hecho de que este grupo de nuestros pacientes acumulen mayor número de horas en periodos de tiempo menores que los de otros estudios.

El hecho de haber encontrado en nuestro trabajo asociación entre la exposición solar intermitente y la presencia de carcinoma basocelular en la edad adulta, difiere de los resultados obtenidos por el grupo de Corona (Corona et al, 2001). En éste trabajo se medía la exposición solar intermitente en número de semanas de vacaciones en la playa, estableciendo que cuando se alcanzan las 8 semanas al año se quintuplica el riesgo de desarrollar este tumor. En cambio, señalan, en contra de lo que muestran nuestros resultados, que la exposición recibida en la edad adulta no confiere mayor riesgo para el carcinoma basocelular.

Con respecto a las **quemaduras solares** y el carcinoma basocelular, no podemos establecer relaciones directas entre ambos, ya que no observamos significación estadística en ninguno de los análisis realizados, ni entre el

número de quemaduras, así como el momento de la vida en el que se hayan producido y este tipo de cáncer de piel. No obstante, sí encontramos asociación entre la localización del carcinoma basocelular y las áreas sobre las que se produjeron las quemaduras solares. Esta observación, contraria a la que observamos para los pacientes con melanoma, puede ser de gran relevancia para definir áreas de alto riesgo de desarrollo del carcinoma basocelular en función del patrón de quemaduras solares de cada individuo. No hemos encontrado otros trabajos que estudien esta relación, por lo que se hacen necesarias nuevas investigaciones en este sentido que confirmen las observaciones de nuestro trabajo.

Otros patrones de **exposición solar**, como el recibido **durante actividades recreativas al aire libre**, no parecen tener excesiva influencia en el desarrollo de este tumor. En nuestros resultados, no se detecta asociación estadística con este tipo de exposición ni siquiera cuando se realizan los análisis en función del número de horas recibidas.

La influencia de los procesos de **fotoenvejecimiento** sobre el carcinoma basocelular es controvertida. Los pacientes que incluimos en nuestro estudio presentan una distribución muy heterogénea de los signos de daño actínico en el momento del diagnóstico del cáncer de piel, por lo que no detectamos significación estadística en ninguna de las relaciones estudiadas. Aunque la localización predilecta del carcinoma basocelular sea la cabeza y el cuello, como ocurre con el carcinoma espinocelular, no conseguimos detectar la asociación, que sí existía con este, en relación a la presencia de queratosis actínicas, queilitis o desdiferenciación del borde rojo del labio. Bien es cierto que, estos signos son principalmente dependientes de la exposición solar crónica, cuya participación en este tipo de cáncer no está del todo establecida.

Cuando analizamos los signos de fotoenvejecimiento de los pacientes con carcinoma basocelular, representados principalmente por la valoración de las arrugas faciales, encontramos una tendencia que no llega a alcanzar

significación estadística entre dicho tumor y los segmentos con menor número de arrugas de la escala de arrugas periorcarias (0-1) y submentoniana (1). Estos resultados están en la línea de otros trabajos previos que analizan dicha relación (Brooke et al, 2001; Walther et al, 2004).

En estos, se señala que los pacientes con carcinoma basocelular presentan menor cantidad de arrugas y menor elastosis solar. No obstante, coincidimos con lo publicado por Corona, 2002, en el que explica que la detección aislada de este tipo de asociación no permite considerar a las arrugas faciales y a la elastosis solar como factores protectores para el carcinoma basocelular, ya que se deben tener en cuenta otros muchos factores que pueden influir paralelamente en su desarrollo.

El estudio de todos los análisis sobre los patrones de exposición solar que tienen influencia sobre el carcinoma basocelular reflejan la complejidad del tema. Dicha variabilidad puede ser debida al comportamiento, muchas veces dual, de este tumor; ya que estos pacientes presentan características muy heterogéneas entre sí. También es posible que en su génesis intervengan otros factores de riesgo, sobre todo dependientes del individuo, que modulen la respuesta individual frente a las distintas formas de recibir la radiación UV. No obstante, los datos obtenidos permiten establecer nuevas líneas de investigación que complementen los mecanismos de inducción y promoción de este cáncer de piel.

Hábitos solares en pacientes con cáncer de piel: el estudio retrospectivo de los **hábitos de protección solar** de los pacientes con cáncer de piel, como el que hemos realizado en nuestro trabajo, creemos que es de gran utilidad para la detección de posibles errores que hayan podido contribuir a su desarrollo o medidas que no se hayan implementado de la forma necesaria como para impedir su aparición.

Nuestro trabajo clasifica las medidas de fotoprotección en físicas y químicas. Las primeras, hacen referencia a la utilización de cualquier prenda que evite la exposición solar directa o la búsqueda de zonas con sombra durante los periodos de exposición. Las segundas se refieren principalmente a la utilización de filtros solares. Nuestros resultados muestran que más del 57 % de los pacientes con cáncer de piel han utilizado alguna de las medidas anteriores en algún momento de la vida, de forma regular, para disminuir la exposición solar.

De los tres tumores objeto del estudio, los pacientes con carcinoma espinocelular son los que más frecuentemente adoptaron alguna conducta de protección solar y los que menos, corresponden a los pacientes con melanoma. Cuando analizamos la posible asociación de cada uno de estos cánceres con los hábitos de protección solar, tan solo la encontramos entre las medidas físicas de fotoprotección y el carcinoma espinocelular, mientras que en los pacientes con melanoma se detecta todo lo contrario, es decir, su asociación con no haberlas llevado a cabo.

En el caso de los pacientes con carcinoma basocelular, no se alcanza significación estadística, aunque existe tendencia a la utilización de filtros solares. Estos resultados tienen una clara relación con el tipo de paciente y su edad. Esto es, los pacientes con carcinoma espinocelular son de mayor edad que el resto, por lo que muchos de ellos pertenecen a épocas anteriores a la generalización de los filtros solares, siendo la única forma de protección solar la utilización de prendas que disminuyeran la exposición solar durante la jornada

laboral. En cambio, es significativo el hecho de que los pacientes con melanoma, cuya exposición predominante es la intermitente, se caractericen por no utilizar prendas de manga larga, viseras o sombrillas durante sus periodos de exposición.

Para poder confrontar nuestros resultados con los de la bibliografía existente hemos utilizado trabajos sobre población sana, ya que no hemos encontrado estudios, como el nuestro, sobre hábitos de protección solar en pacientes que hayan presentado cáncer de piel. El principal problema en este sentido no es la presencia o no de enfermedad, sino que los diferentes trabajos que investigan esta asociación obtienen los datos de grupos de población de diferentes edades, sobre todo individuos jóvenes, e incluyen sólo las medidas adoptadas durante los periodos de exposición intermitente, con las importantes diferencias en los resultados que esto puede ocasionar. No obstante, nuestros resultados son similares a otros obtenidos previamente por Bandi et al, 2010 y Gagliardi et al, 2010, que sitúan la utilización de algún tipo de medida fotoprotectora entre el 69 % y el 83 % de los individuos durante la exposición solar.

Otro elemento importante en el modelo fotoinducido del cáncer de piel es la **quemadura solar**. Nuestros resultados muestran como más del 71 % de los pacientes que han sufrido cualquiera de los tres cánceres cutáneos estudiados han experimentado quemaduras solares en algún momento de la vida. De los tres grupos de tumores el que con mayor frecuencia las ha sufrido es el melanoma y el menor, el carcinoma espinocelular. Estos resultados muestran un mayor porcentaje de quemaduras solares en los pacientes con cáncer de piel que los obtenidos en otros estudios sobre población sana, en los que dicho porcentaje se sitúa en torno al 57 % (Bandi et al, 2010).

Cuando analizamos de forma global los resultados de los diferentes estudios publicados y los de nuestro trabajo, encontramos que además de establecer una serie de puntos en común, se obtienen resultados discordantes, por lo que debemos preguntarnos el por qué de los mismos. Este fenómeno puede ser debido a que se disponga de parámetros diferentes o no comparables entre sí, o a que los datos se manejen de forma diferente. Creemos, después de haber realizado un exhaustivo análisis del tema, que el principal problema se encuentra en la definición de las variables relacionadas con la exposición solar, ya que en la mayoría de los estudios actuales no quedan completamente caracterizadas, o bien no hacen referencia exactamente a los mismos parámetros aunque se denominen igual en los diferentes estudios. Esto provoca que no se puedan establecer comparaciones generales entre trabajos en los que no quede claro que se están midiendo las mismas variables.

Por tanto, consideramos muy importante la necesidad de estandarizar los conceptos relacionados con la exposición solar, es decir, definir uniformemente la exposición solar crónica, intermitente, la recibida durante actividades recreativas, y las quemaduras solares; así como establecer unidades de medida estándares para cada una de ellas, que permitan extrapolar los resultados obtenidos para poder establecer comparaciones más fiables con los del resto de grupos de investigación.

VIII.- CONCLUSIONES



Conclusiones

1. El carcinoma espinocelular se asocia con una exposición solar crónica elevada (> 50.000 horas), todos los signos de daño actínico, los escalones más altos de las clasificaciones del fotoenvejecimiento y la piel más envejecida de lo esperado para su edad. Ocurre en profesiones fotoexpuestas, se localiza en cabeza y cuello, y en edades superiores a los otros tipos tumorales. La exposición solar intermitente y las quemaduras solares no intervienen en su desarrollo.
2. El melanoma se asocia con una exposición solar intermitente elevada en la infancia y adolescencia (> 1.000 horas), en adultos con exposiciones en periodos de máxima intensidad solar a partir de las 2.000 horas, exposición solar crónica escasa (< 10.000 horas) y con el patrón de exposición durante actividades al aire libre (> 10.000 horas), así como con las quemaduras solares, independientemente de la edad en que se produjeron. Existe asociación con la ausencia de daño actínico, situándose los pacientes en los escalones más bajos de las clasificaciones del fotoenvejecimiento.
3. El carcinoma basocelular se asocia con un nivel de exposición solar crónica intermedio entre el melanoma y el carcinoma espinocelular; con la exposición solar intermitente, a partir de las 2.000 horas de exposición, recibida por encima de los 20 años, entre las 10 y las 17 horas; coincidiendo su localización con la de las quemaduras solares sufridas. Se localiza en áreas de exposición solar crónica (cabeza y cuello) y en el grupo de edad intermedio entre los otros tipos tumorales.
4. Más de la mitad (57 %) de los pacientes con cáncer de piel han adoptado medidas de fotoprotección, siendo las físicas las más utilizadas por los pacientes con carcinoma espinocelular, y las menos frecuentes por los pacientes con melanoma.

IX.- BIBLIOGRAFÍA



- Aguilera, J., de Gálvez, M. A., Conde, R., et al. (2004). Series temporales de medida de radiación solar ultravioleta y fotosintética en Málaga. *Actas Dermosifiliogr.*, 95 (1), 25-31.
- Albert, M. R., Ostheimer, K. G. (2002). The evolution of current medical and popular attitudes toward ultraviolet light exposure: part 1. *J Am Acad Dermatol.*, 47 (6), 930-7.
- Avcı, P., Sadasivam, M., Gupta, A., et al. (2013). Animal models of skin disease for drug discover. *Expert Opin Drug Discovery.*, 1746, 1-25.
- Aviles, J., Lázaro, P. (2006). Predisposición genética en el melanoma cutáneo. *Actas Dermosifiliogr.*, 97 (4), 229-40.
- Babilas, P., Landthaler, M., Szeimies, R. M. (2003). Actinic Keratoses. *Hautarzt*, 54 (6), 551-60
- Balawwy, M., Kragasakis, K., Garbe, C., et al. (2003). Direct effects on proliferation, antigen expression and melanin synthesis of cultures normal human melanocytes in response to UVB and UVA light. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.*, 19, 122-27.
- Bandi, P., Cokkinides, V., Weinstock, M., et al. (2010). Sunburns, sun protection and indoor tanning behaviors, and attitudes regarding sun protection benefits an tan appeal among parent of U.S. adolescents-1998 compared to 2004. *Pediatr Dermatol.*, 27 (1), 9-18.
- Barnaby, J., Styles, A., Cockerrell, C. (1997). Actinic keratoses differential diagnosis and treatment. *Drug Aging.*, 11 (3), 186-205.

- Bejarano, C. (2010). Caracterización de la radiación ultravioleta en la provincia de Huelva e incidencia en la productividad y el valor biotecnológico de cultivos de interés comercial. (Tesis doctoral). Universidad de Huelva. Huelva.
- Bilaç, C., Sahin, M., Öztürkcan, S. (2014). Chronic actinic damage of facial skin. *Clin Dermatol.*, 32, 752-62.
- Bolognia, J. L., Jorizzo, J. L., Rapini, R. P., et al. (2004). Enfermedades originadas por agentes físicos. en: *Dermatología*. 1ª ed. Elsevier. p. 1353-63.
- Boniol, M., Autier, P., Boyle, P., et al. (2012). Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 345, 1-12.
- Borbujo, J., Arias, D. (2010). Fisiología del envejecimiento cutáneo. en: *Envejecimiento de la piel y mucosas fundamentos clínicos y enfoque integral*. 1ª ed. Panamericana. p. 29-38
- Brandi, P., Cokkinides, V., Weinstock, M., et al. (2010). Sunburns, sun protection and indoor tanning behaviors, and attitudes regarding sun protection benefits and tan appeal among parents of U.S. adolescents-1998 compared to 2004. *Pediatric Dermatol.*, 27, 9-18.
- Breslow, A. (1970). Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg.*, 172 (5), 902-8.
- Brooke, R., Newbold, S., Telfer, N., Griffiths, M. (2001). Discordance between facial wrinkling and the presence of basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.*, 137, 751-4.

Bibliografía

- Budiyanto, A., Ueda, M., Ueda, T., Ichihashi, M. (2002). Formation of cyclobutane pyrimidine dimers and 8-Oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine in mouse and organ-cultured human skin by irradiation with broadband or with narrowband UVB. *Photochem Photobiol.*, 76, 397-403.
- Buendía, A., Muñoz, J. E., Serrano, S. (2002). Epidemiología del cáncer cutáneo no melanoma. *Piel*, 17, 3-6.
- Bulliard, J. L., De Weck, D., Fisch, T., et al. (2007). Detailed site distribution of melanoma and sunlight exposure: aetiological patterns from a Swiss series. *Ann Oncol.*, 18, 789-94.
- Caini, S., Gandini, S., Sera, F. (2009). Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma according to anatomical site and clínico-pahological variant. *Eur J Cancer.*, 45, 3054-63.
- Camacho, F. (2001). Antiguos y nuevos aspectos de la fotoprotección. *Rev Inter Dermatol Dermocosm.*, 4, 441-8.
- Carruthers, A., Carruthers, J., Hardas, B., et al. (2008). A validated scale for crow's feet. *Dermatol Surg.*, 34, S173-S178.
- Carruthers, A., Carruthers, J., Hardas, B., et al. (2008). A validated hand grading scale. *Dermatol Surg.*, 34, S179-S183.
- Carruthers, J., Flynn, T., Geister, T., et al. (2012). Validated assessment scales for the mid face. *Dermatol Surg.*, 38, 320-32.
- Chang, C., Murzaku, E., Penn, L., et al. (2014). More skin, more sun, more tan, more melanoma. *Am J Public Health.*, 104, e92-9

- Chang, Y., Barret, J., Bishop, D., et al. (2009). Sun exposure and melanoma risk at different latitudes: a pooled analysis of 5700 cases and 7216 controls. *Int J Epidemiol.*, 38, 814-30.
- Clark, W., From, L., Bernardino, E., et al. (1969). The histogénesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res.*, 29 (3), 705-27.
- Corona, R., Dogliotti, E., D´Errico, M., et al. (2001). Risk factors for basal cell carcinoma in a mediterranean population. *Arch Dermatol.*, 137, 1162-8.
- Corona, R. (2002). Facial wrinkling and basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.*, 138, 267-8.
- Criscione, V. D., Weistock, M. A., Naylor, M. F., et al. (2009). Actinic keratoses: natural history and risk of malignant transformation in the veterans affairs topical tretinoin chemoprevention trial. *Cancer*, 115 (11), 2523-30.
- De Grujil, F. R. (2002). p53 mutations as a marker of skin cancer risk: comparison of UVA and UVB effects. *Exp Dermatol.*, 11, 37-9.
- De Grujil, F. R. (2002). Photocarcinogenesis: UVA vs. UVB radiation. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.*, 15, 316-20.
- De Vries, E., Dore, J. F., Autier, P., et al. (2002). Patient´s perception of the cause of their melanoma differs from that of epidemiologists. *Br J Dermatol.*, 147, 388-9.
- D´errico, M., Calcagnile, A., Canzona, F., et al. (2000). UV mutation, signature in tumor supresor genes envolved in skin carcinogenesis in xeroderma pigmentosum patients. *Oncogene*, 19, 463-7.

- Deady, S., Sharp, L., Comber, H. (2014). Increasing skin cancer incidence in Young, affluent, urban populations: a challenge for prevention. *Br J Dermatol.*, 171, 324-31.
- Demple, B., Harrison, L. (1994). Repair of oxidative damage to DNA: enzymology and biology. *Ann Rev Biochem.*, 63, 915-48.
- Dias, C., Fatuch, P., Toshio, J. R., et al. (2011). Topography of basal cell carcinoma and their correlations with gender, age and histologic pattern: a retrospective study of 1042 lesions. *An Bras Dermatol.*, 86 (2), 272-7.
- Diffey, B. L. (2004). The future incidence of cutaneous melanoma within the UK. *Br J Dermatol.*, 151, 868-72.
- D'orazio, J., Jarrett, S., Amaro-Ortiz, A., et al. (2013). UV radiation and the skin. *Int J Mol Sci.*, 14, 12222-48.
- Durnick, A., Stolz, W., Landthaler, M., et al. (2004). Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma in young adults. *Dermatol Surg.*, 30, 813-6.
- Dusza, S., Halpern, A., Satagopan, J., et al. (2012). Prospective study of sunburn and sun behaviour patterns during adolescence. *Pediatrics*, 129, 309-17.
- Edlich, R. F., Winters, K. L., Lim, H. W., et al. (2004). Photoprotection by sunscreens with topical antioxidants and systemic antioxidants to reduce sun exposure. *J Long-Term Eff Med.*, 14, 317-40.
- El Gihissassi, F., Baan, R., Straif, K., et al. (2009). A review of human carcinogens-part D: radiation. *Lancet Oncol.*, 10 (8), 751-2.

- El Fakhri, N., McDevitt, H., Shaikh, M. G., et al. (2014). Vitamin D and its effects on glucose homeostasis, cardiovascular function and immune function. *Horm Res Paediatr.*, 81 (6), 363-78.
- Elwood, J. M., Gallagher, R. P., Hill G. B., et al. (1985). Cutaneous melanoma in relation to intermittent and constant sun exposure – The western Canada melanoma study. *Int J Cancer.*, 35, 427-33.
- Farage, M., Miller, K., Berardesca, E., et al. (2009). Clinical implications of aging skin. Cutaneous disorders in the elderly. *Am J Clin Dermatol.*, 10 (2), 73-86.
- Fargnoli, M. C., Gandini, S., Peris, K., et al. (2010). MC1R variants increase melanoma risk in families with CDKN2A mutations: a meta-analysis. *Eur J Cancer.*, 46 (8), 1413-20.
- Fisher, G., Kang, S., Varani, J., et al. (2002). Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol.*, 138, 1462-70.
- Fitzpatrick, R., Goldman, M., Satur, N., et al. (1996). Pulsed carbon dioxide laser resurfacing of photoaged facial skin. *Arch Dermatol.*, 132 (4), 395-402.
- Flynn, T., Carruthers, A., Carruthers, J., et al. (1992). Validated assessment scales for the upper face. *Dermatol Surg* 2012;38:309-319. Green A. A theory of the site distribution of melanomas: Queensland, Australia. *Cancer Cause Contr.*, 3 (6), 513-6.
- Gagliardi, I., Souza, R. M., Alves, M. A. (2010). Photoexposure and risk factors for skin cancer: an evaluation of behaviors and knowledge among university students. *An Bras Dermatol.*, 85 (2), 173-8.

- Gallagher, R. P., Hill, G. B., Badjik, C. D., et al. (1995). Sunlight exposure, pigmentary factors and risk of nonmelanocytic skin cancer I. Basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.*, 131, 157-63.
- Gallagher, R. P., Hill, G. B. , Badjik, C. D., et al. (1995). Sunlight exposure, pigmentary factors and risk of nonmelanocytic skin cancer II. Squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol.*, 131, 164-9.
- Ganghi, S. y Kampp, J. (2015). Skin cancer epidemiology, detection and management. *Med Clin N Am.*, 99, 1323-35.
- Gandini, S., Sera, F., Cattaruzza, M. S., et al. (2005). Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer.*, 41 (1), 28-44.
- Gandini, S., Sera, F., Cattaruzza, M. S., et al. (2005). Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma : II. Sun exposure. *Eur J Cancer.*, 41, 45-60.
- Gerstenblith, M., Rajaraman, P., Khaykin, E., et al. (2012). Basal cell carcinoma and anthropometric factors in the US radiologic technologists cohort study. *It J Cancer.*, 131 (2), 1-16.
- Gilaberte, Y., Coscojuela, C., Saenz de Santamaría, M. C., et al. (2003). Fotoprotección. *Actas Dermosifiliogr.*, 94 (5), 271-93.
- Gilaberte, Y., Gonzalez, S. (2010). Novedades en fotoprotección. *Actas Dermosifiliogr.*, 101 (8), 659-72.
- Gillgren, P., Månsson-Brahme, E., Frisell, J., et al. (1999). Epidemiological characteristics of cutaneous malignant melanoma of the head and neck. *Acta Oncol.*, 38, 1069-74.

- Giordano, R. G. (2003). Fun and games in twentieth century america: a historical guide of leisure. Westport, CT: *Greenwood Press*.
- Glanz, K., Yaroch, A., Dancel, M., et al. (2008). Measures of sun exposure and sun protection practices for behavioral and epidemiologic research. *Arch Dermatol.*, 144 (2), 217-22.
- Glanz, K., Gies, P., O'Riordan, D., et al. (2010). Validity of self-reported solar UVR exposure compared to objectively measured UVR exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 19 (12), 3005-12.
- Glogau, R. (1996). Aesthetic and anatomic analysis of the aging skin. *Semin Cutan Med Surg.*, 15 (3), 134-8.
- Glogau, R. (1997). Physiologic and structural changes associated with aging skin. *Dermatol Clin.*, 15 (4), 555-9.
- Gómez, F. J., Vicente, V. (1988). Epithelial cutaneous lesions induced in Dunkin-Hartley albino guinea-pigs by means of 7,12-dimethyl-benzanthracene. *Br J Dermatol.*, 119 (6), 743-50.
- Gómez, F. J., Vicente, V., Álvarez, N., et al. (2009). Estudio comparativo de la aplicación del hidrocarburo aromático policíclico 7,12-dimetil-1,2-benzatraceno (DMBA) sobre la mucosa oral del hámster y del cobaya. *Rev Esp Patol.*, 42 (4), 287-295.
- Gon, A., Lorivaldo, M. (2011). Risk factors for basal cell carcinoma in a southern brazilian population: a case-control study. *Int J Dermatol.*, 50, 1286-1290.

- Gordon, D., Gillgren, P., Eloranta, S., et al. (2015). Time trends in incidence of cutaneous melanoma by detailed anatomical location and patterns of ultraviolet radiation exposure: a retrospective population-based study. *Melanoma Res.*, 25, 348-56.
- Green, A., MacLennan, R., Youl, P., et al. (1993). Site distribution of cutaneous melanoma in Queensland. *Int J Cancer.*, 53, 232-6.
- Green, A., Wallingford, S. C., McBride, P. (2011). Childhood exposure to ultraviolet radiation and harmful skin effects: epidemiological evidence. *Prog Biophys Mol Biol.*, 107 (3), 349-55.
- Guy, G., Machlin, S., Ekwueme, D., et al. (2015). Prevalence and costs of skin cancer treatment in the U.S., 2002-2006 and 2007-2011. *Am J Prev Med.*, 48 (2), 183-7.
- Halliday, G. M., Agar, N. S, Barnetson, R., et al. (2005). UV-A Fingerprint Mutations in Human Skin Cancer. *Photochem Photobiol.*, 81, 3-9.
- Han, A., Chien, A., Kan, S. (2014). Photoaging. *Dermatol Clin.*, 32, 291-99.
- Hannuksela, A., Pukkala, E., Karvonen, J. (1999). Basal cell skin carcinoma and other nonmelanoma skin cancers in Finland from 1956 through 1995. *Arch Dermatol.*, 135, 781-6.
- Hartman, A., Perna, F. (2012). Sunburn and sun protective behaviors among adults aged 18-29 years. United States 2000-2010. *MMWR.*, 61 (18), 317-330.
- Heckmann, M., Zogelmeier, F., Konz, B. (2002). Frequency of facial basal cell carcinoma does not correlate with site-specific UV exposure. *Arch Dermatol.*, 138, 1494-7.

- Hernández-Gil, J., Buendía, A., Serrano, S. (2006). Patrones de exposición solar y tipos de cáncer de piel. *Piel*, 21 (10), 472-6.
- Holman, C. D., Amstrong, B. K., Heenan, P. J. (1986). Relationship of cutaneous malignant melanoma to individual sunlight-exposure habits. *J Natl Cancer Inst.*, 76, 403-14.
- Hu, S., Ma, F., Collado-Mesa, F., et al. (2004). UV radiation, latitude and melanoma in US hispanics and blacks. *Arch Dermatol.*, 140, 819-24.
- Hussein, M. R. (2005). Ultraviolet radiation and skin cancer: molecular mechanisms. *J Cutan Pathol.*, 32, 191-205.
- Iannacone, M., Wang, W., Stockwell, H., et al. (2012). Patterns and timing of sunlight exposure and risk of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. A case-control study. *BMC Cancer.*, 12 (417), 1-11.
- International Agency for Research on Cancer. (1992). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Solar and Ultraviolet Radiation, 55. Lyon: IARC.
- Jaiswal, G., Jaiswal, S., Kumar, R., et al. (2013). Field cancerization: concept and clinical implications in head and neck squamous cell carcinoma. *J Exp Ther Oncol.*, 10 (3), 209-14.
- Jemal, A., Saraiya, M., Patel, P. (2011). Recent trends in cutaneous melanoma incidence and death rates in the United States, 1992-2006. *J Am Acad Dermatol.*, 65 (5), S17.
- Joyce, A., McHenry, P. (2001). Basal cell carcinoma still an enigma. *Arch Dermatol.*, 137, 1239-40.

Juzeniene, A., Micu, E., Porojnicu, A. C., et al. (2012). Malignant melanomas on head/neck and foot: differences in time and latitudinal trends in Norway. *JEADV*, 26, 821-27.

Juzeniene, A., Moan, J. (2012). Beneficial effects of UV radiation other than via vitamin D production. *Dermatoendocrinol.*, 4 (2), 109-17.

Kaminester, L. H. (1980). Suntanning centers. *JAMA*, 244 (11), 1258-9.

Karagas, M. R., Nelson, H. H., Zens, M. S., et al. (2007). Squamous cell and basal cell carcinoma of the skin in relation to radiation therapy and potential modification of risk by sun exposure. *Epidemiology*, 18 (6), 776-84.

Karagas, M. R., Stannard, V. A., Mott, L. A., et al. (2002). Use of tanning devices and risk of basal cell and squamous cell skin cancers. *J Natl Cancer Inst.*, 94 (3), 224-6.

Kaskel, P., Sander, S., Kron, M., et al. (2001). Outdoor activities in childhood: a protective factor for cutaneous melanoma? Results of a case-control study in 271 matched pairs. *Br J Dermatol.*, 145, 602-9.

Katalinic, A., Kunze, U., Schäfer, T. (2003). Epidemiology of cutaneous malignant melanoma and non melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br J Dermatol.*, 149, 1200-6.

Kennedy, C., Bajdik, C. D., Willemze, R., et al. (2003). The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer. *J Invest Dermatol.*, 120, 1087-93.

Bibliografía

- Kochevar, I., Taylor, C., Krutmann, J. (2009). Fundamentos de fotobiología y de inmunología cutáneas. en: *Dermatología en Medicina General*. 7ª ed. Panamericana. p.797-809.
- Kricker, A., Armstrong, B. K., English, D. R., et al. (1995). Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? A case-control study in western Australia. *Int J Cancer.*, 60, 489-94.
- Krutmann, J., Gilchrest, B. A. (2006). Photoaging of skin. In: Gilchrest BA, Krutmann J, editores. *Skin Aging*. Berlin:Springer-Verlag. p.33-43.
- Lens, M. B., Dawes, M. (2004). Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. *Br. J. Dermatol.*, 150, 179-85.
- Lindahl, T., Word, R. D. (1999). Quality control by DNA repair. *Science*, 286, 1897-905.
- Lostritto, K., Ferruci, L., Cartmel, B., et al. (2012). Lifetime history of indoor tanning in Young people: a retrospective assessment of initiation, persistence, and correlates. *BMC Public Health.*, 12, 1-9.
- Mackie, R. M., Aitchinson, T. (1982). Severe sunburn and subsequent risk of primary cutaneous malignant melanoma in Scotland. *Br J Cancer.*, 46, 955-60.
- McBride, P. (2009). Cutaneous squamous cell carcinoma and its determinants. University of Queensland. PhD.
- Madan, V., Lear, J., Szeimies, R. M. (2010). Non-melanoma skin cancer. *Lancet*, 20, 673-85.

- Marks, R. (1995). The epidemiology of non-melanoma skin cancer: who, why and what can we do about it. *J Dermatol.*, 22, 853-7.
- Marzuka, A., Book, S. (2015). Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med*, 88, 167-79.
- Matsumara, Y., Ananthaswamy, H.N. (2002). Short-term and long-term celular and molecular events following UV radiation of skin: implications for molecular medicine. *Expert Rev Mol Med.*, 4 (26), 1-22.
- Milon, A., Bulliard, J. L., Vuilleumier, L., et al. (2014). Estimating the contribution of occupational solar ultraviolet exposure to skin cancer. *Br J Dermatol.*, 170, 157-64.
- Miller, D. L. y Weinstock, M. A. (1994). Nonmelanoma skin cancer in the United States: incidende. *J Am Acad Dermatol.*, 30, 774-8.
- Moan, J., Grigalavicius, M., Baturaite, Z., et al. (2015). The relationship between UV exposure and incidence of skin cáncer. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.*, 31, 26-35.
- Nagore, E., Botella-Estrada, R., Requena, C., et al. (2009). Perfil clínico y epidemiológico de los pacientes con melanoma cutáneo según el grado de exposición solar de la localización del melanoma. *Actas Dermosifiliogr.*, 100, 205-11.
- Naldi, L., DiLandro, A., D'Avanzo, B., et al. (2000). Host-related and environmental risk factors for cutaneous basal cell carcinoma: evidence from an Italian case-crontrrol study. *J Am Acad Dermatol.*, 42, 446-52.

- Narins, R., Carruthers, J., Flynn, T., et al. (2012). Validated assessment scales for the lower face. *Dermatol Surg.*, 38, 333-42.
- Nikolaou, V., Sypsa, V., Stefanaki, I., et al. (2008). Risk associations of melanoma in a southern european population: results of a case/control study. *Cancer Causes Control*, 19, 671-79.
- O´Toole, E. A., Ponten, F., Lundeberg, J., et al. (2012). Principles of tumor biology an pathogenesis of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. In: Bologna JI, Jorizzo JL, Schaffers JV editors. *Dermatology*. 3^o edition. Saunders. p.1759-72.
- Olsen, C. M., Zens, M. S., Green, A. C, et al. (2011). Biologic markers of sun exposure and melanoma risk in women: pooled case-control analisis. *Int J Cancer.*, 129 (3), 713-23.
- OMS. (2003). Guía Práctica índice UV solar mundial. 1-29.
- Palmer, R. C., Mayer, J. A., Woodruff, S. I., et al. (2002). Indoor tanning facility density in eighty U.S. cities. *J Community Health.*, 27 (3), 191-202.
- Pathak, M., Jimbow, K., Szabo, G., et al. (1976). Sunlight and melanin pigmentation. *Photochem Photobiol Rev.*, 1, 211-36.
- Peñas, P. F. (2008). Las cabinas de bronceado, el cáncer de piel, los estándares internacionales y la función del dermatólogo. *Actas Dermosifiliogr.*, 99, 429-30.
- Peris, K., Fargnoli, M. C., Pacifico, A., et al. (2004). CDKN2A and MC1R mutations in patients with sporadic multiple primary melanoma. *J Invest Dermatol.*, 122, 1327-30.

- Persson, A. E., Edstrom, D. W., Backvall, H., et al. (2002). The mutagenic effect of ultraviolet-A1 on human skin demonstrated by sequencing the p53 gene in single keratinocytes. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.*, 18, 287-293.
- Pfhalberg, A., Kölmel, K. F., Gefeller, O. (2001). Timing of excessive ultraviolet radiation and melanoma: epidemiology does not support the existence of a critical period of high susceptibility to solar ultraviolet radiation-induced melanoma. *Br. J. Dermatol.*, 144, 471-5.
- Poon, F., Kang, S., Chien, A. (2015). Mechanisms and treatments of photoaging. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.*, 31, 65-74.
- Porceddu, S. (2015). Prognostic factors and the role of adjuvant radiation therapy in non-melanoma skin cancer of the head and neck. *Am Soc Clin Oncol Book*, e513-8.
- Rabe, J., Mamelak, A., McElgunn, S., et al. (2006). Photoaging: mechanisms and repair. *J Am Acad Dermatol.*, 55 (1), 1-19.
- Raurich, A. (2004). La piel y el sol. en: Fotobiología práctica: preguntas y respuestas. 1ª ed. Blatt medic ediciones. p. 9-24.
- Reardon, J. T., Bessho, T., Kung, H. C., et al. (1997). In vitro repair of oxidative DNA damage by human nucleotide excision repair system: possible explanation for neurodegeneration in xeroderma pigmentosum patients. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 94, 9463-8.

Bibliografía

- Rosso, S., Zanetti, R., Martinez, C., et al. (1996). The multicentre south European study "Helios" II: different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer.*, 73, 1447-54.
- Rzany, B., Carruthers, A., Carruthers, J., et al. (2012). Validated assessment scales for the global face. *Dermatol Surg.*, 38, 294-308.
- Saridaki, Z., Liloglou, T., Zafiropoulos, A., et al. (2003). Mutational análisis of CDKN2A genes, in patients with squamous cell carcinoma of the skin. *Br J Dermatol.*, 148, 638-48.
- Sattler, G., Carruthers, A., Carruthers, J., et al. (2012). Validated assessment scale for the neck volume. *Dermatol Surg.*, 38, 343-50.
- Schmitt, J., Seidler, A., Diepgen, T. L., et al. (2011). Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.*, 164, 291-307.
- Segrave, K. (2005). *Suntanning in 20th century America*. Jefferson, NC: McFarland & Co Inc.
- Silveira, J., Pedroso, M. (2014). UV light and skin aging. *Rev Environ Health.*, 29 (3), 243-54.
- Slaughter, D. P., Southwick, H. W., Smejkal, W. (1953). Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer*, 6 (5), 963-8

- Stern, R. S. (1999). The mysteries of geographic variability in nonmelanoma skin cancer incidence. *Arch Dermatol.*, 135, 843-4.
- Suppa, M., Elliot, F., Mikeljevic, J. S., et al. (2011). The determinants of periorbital skin ageing in participants of a melanoma case-control study in the UK. *Br J Dermatol.*, 165, 1011-21.
- Swerdlow, A., Weinstock, M. A. (1998). Do tanning lamps cause melanoma? An epidemiologic assessment. *JAAM*, 38, 89-98.
- Swindells, K., Rhodes, L. E. (2004). Influence of oral antioxidants on ultraviolet radiation-induced skin damage in humans. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.*, 20, 297-304.
- Szigriszt, F. (2004). Diccionario. en: Manual de estilo del médico dermatólogo. 1ª ed. Grupo Aula Médica. p. 1110.
- Thompson, J. F., Scolyer, R. A, Kefford, R. F. (2005). Cutaneous melanoma. *Lancet*, 365, 687-701.
- Tilli, C., Van Steensel, M., Krekels, G., et al. (2005). Molecular aetiology and pathogenesis of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.*, 152, 1108-24.
- Tran, H., Chen, K., Shumack, S. (2003). Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.*, 149, 50-2.
- U. S. Department of Health and Human Services. (2012). Sunburn and sun protective behaviors among adults aged 18-29 years-United States, 2000-2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 61 (18), 317-322.

- Van Der Spek-Keijser, L. M. T., Van Der Rhee, H. J., Töth, G. (1997). Site, histological type and thickness of primary cutaneous malignant melanoma in western Netherland since 1980. *Br J Dermatol.*, 136, 565-71.
- Vernez, D., Milon, A., Francioli, L., et al. (2011). A numeric model to simulate solar individual ultraviolet exposure. *Photochem Photobiol.*, 87, 721-8.
- Vernez, D., Milon, A., Vuilleumier, L., et al. (2012). Anatomical exposure patterns of skin to sunlight: relative contributions of direct, diffuse and reflected ultraviolet radiation. *Br J Dermatol.*, 167, 383-90.
- Vitasa, B. C., Taylor, H. R., Strickland, P. T., et al. (1990). Association of nonmelanoma skin cancer and actinic keratoses with cumulative solar ultraviolet exposure in Maryland watermen. *Cancer*, 65, 2811-7.
- Wachsmuth, R. C., Turner, F., Barret, J. H., et al. (2005). The effect of sun exposure in determining nevus density in UK adolescent twins. *J Invest Dermatol.*, 124, 56-62.
- Waller, J. M., Maibach, H. I. (2005). Age and skin structure and function, a quantitative approach (I): blood flow, pH, thickness, and ultrasound echogenicity. *Skin Res Technol.*, 11, 221-35.
- Walther, U., Kron, M., Sander, S., et al. (2004). Risk and protective factors for sporadic basal cell carcinoma: results of a two-centre-case-control study in southern Germany. Clinical actinic elastosis may be a protective factor. *Br J Dermatol.*, 151, 170-8.
- Watson, M., Thomas, C., Massetti, G., et al. (2015). CDC grand rounds: prevention and control of skin cancer. *MMWR.*, 64 (47), 1312-4.

- Wassberg, C., Thörn, M., Johansson, A., et al. (2001). Increasing incidence rates of squamous cell carcinoma of the skin in Sweden. *Acta Derm Venereol.*, 81, 268-72.
- Wehner, M. R., Chren, M. M., Nameth, D., et al. (2014). International prevalence of indoor tanning: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.*, 150 (4), 390-400.
- Wendt, J., Schanab, O., Binder, M., et al. (2011). Site-dependent actinic skin damage as risk factor for melanoma in a central european population. *Pigment Cell Melanoma Res.*, 25 (2), 234-42.
- Wendy Fu, B. A., Cockerell, C. J. (2003). The actinic (solar) keratosis, a 21st-century perspective. *Arch Dermatol.*, 139, 66-70.
- Westerdhal, J., Ingvar, C., Masback, A., et al. (2000). Risk of cutaneous malignant melanoma in relation to use of sunbeds: further evidence for UV-A carcinogenicity. *Br J Cancer.*, 82, 1593-99.
- Whiteman, D., Watt, P., Purdie, D., et al. (2003). Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst.*, 95 (11), 806-12.
- Whiteman, D., Stickley, M., Watt, P., et al. (2006). Anatomic site, sun exposure and risk of cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.*, 24 (19), 3172-77.
- Wright, C., Reeder, A. (2005). Youth solar ultraviolet radiation exposure, concurrent activities and sun-protective practices: a review. *Photochem Photobiol.*, 81, 1331-42.
- Yaar, M., Gilchrest, B. A. (2001). Aging and photoaging of keratinocytes and melanocytes. *Clin Exp Dermatol.*, 26, 583-91.

- Zak-Prelich, M., Narbutt, J., Sysa-Jedrzejowska, A. (2004). Environmental risk factors predisposing to the development of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg.*, 30, 248-52.
- Zanetti, R., Rosso, S., Martinez, C., et al. (1996). The multicentre south European study "Helios" I: skin characteristics and sunburns in basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer.*, 73, 1440-6.
- Zanetti, R., Rosso, S., Martinez, C., et al. (2006). Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case-control study. *Br J Cancer.*, 94, 743-51.
- Zell, J. Y Meyskens, F. L. (2008). Cancer prevention, screening and early detection. en: *Abeloff's Clinical Oncology*. 4ª ed. Elsevier Churchill Livingstone.
- Zhang, H., Ping, X. L., Lee, P. K., et al. (2001). Role of PTCH and p53 genes in early-onset basal cell carcinoma. *Am J Pathol.*, 158, 381-85.
- Zwick, K. G. (1933). Linking cancer and sun bathing: prolonged exposure as a source of affection, it is held. *New York Times*, 5.