





UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

*Facultat de Medicina i Odontologia*



DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
PROGRAMA DE DOCTORADO R.D.99/2011

**“CARCINOMA EPIDERMOIDE CUTÁNEO:  
RELACIÓN CON LOS TRASTORNOS  
RESPIRATORIOS DEL SUEÑO Y DEFINICIÓN DE  
LA VARIANTE ALTO RIESGO”**

**Tesis Doctoral**

Presentada por:

**TANIA DÍAZ CORPAS**

Dirigida por:

Dra. María Morales Suárez-Varela

Dra. Estrella Fernández Fabrellas

Dra. Esperanza Jordá Cuevas

VALENCIA 2015







VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

*FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA*

PROGRAMA DE DOCTORADO R.D.99/2011

---

**“CARCINOMA EPIDERMOIDE CUTÁNEO: RELACIÓN  
CON LOS TRASTORNOS RESPIRATORIOS DEL SUEÑO  
Y DEFINICIÓN DE LA VARIANTE ALTO RIESGO”**

Tesis Doctoral presentada para la obtención del grado de  
Doctora por la *Universitat de València*

**TANIA DÍAZ CORPAS**

Dirigida por:

Dra. María Morales Suárez-Varela

Dra. Estrella Fernández Fabrellas

Dra. Esperanza Jordá Cuevas



**MARÍA MORALES SUÁREZ-VARELA**, CATEDRÁTICA DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA DE LA *UNIVERSITAT DE VALÈNCIA*

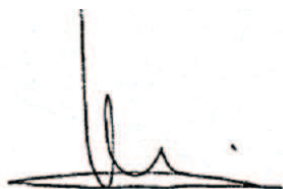
**ESTRELLA FERNÁNDEZ FABRELLAS**, PROFESORA ASOCIADA DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA *UNIVERSITAT DE VALÈNCIA*

**ESPERANZA JORDÁ CUEVAS**, PROFESORA TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA *UNIVERSITAT DE VALÈNCIA*

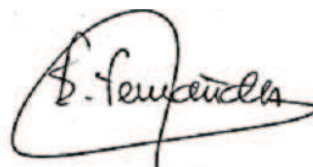
CERTIFICAMOS:

Que la presente Tesis Doctoral titulada: “**CARCINOMA EPIDERMOIDE CUTÁNEO: RELACIÓN CON LOS TRASTORNOS RESPIRATORIOS DEL SUEÑO Y DEFINICIÓN DE LA VARIANTE ALTO RIESGO**”, que presenta Doña Tania Díaz Corpas para optar al Grado de Doctora por la *Universitat de València*, ha sido realizada bajo nuestra dirección en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia y que se encuentra finalizada y lista para su presentación a fin de que pueda ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, firman la presente en Valencia, a 27 de febrero de 2015.



Fdo: Dra. María Morales Suárez –Varela  
Catedrática de Medicina Preventiva y  
Salud Pública



Fdo: Dra. Estrella Fernández Fabrellas  
Profesora Asociada del Departamento  
de Medicina



Fdo: Dra. Esperanza Jordá Cuevas  
Profesora Titular del Departamento de  
Medicina

**UNIVERSITAT DE VALÈNCIA**



# *Agradecimientos*



*A mi marido Rubén, por ser parte fundamental en esta tesis desde el primer momento; por su apoyo incondicional, su paciencia, el cariño que me demuestra cada día y la suerte que tengo al estar a su lado.*

*A mi hija Mar, por ser el eje que hace girar mi mundo y darle sentido a todo.*

*A mis directoras de tesis María Morales, Estrella Fernández y Esperanza Jordá, que me han transmitido su experiencia y los conocimientos necesarios para desarrollar este trabajo. Gracias por las horas dedicadas, los consejos, las correcciones... pero sobretodo, por la paciencia que habéis tenido conmigo.*

*A Miguel Ángel Martínez, neumólogo experto en el tema principal de este trabajo cuya inestimable ayuda y asesoramiento fue fundamental para el proyecto inicial.*

*A los compañeros con los que he coincidido en del Servicio de Dermatología del Hospital Doctor Peset: Amparo Marquina, Amparo Fuertes, Almudena Mateu, Ana Zayas, Amelia Prats, Jose María Sánchez, Edelmira Barberá, Paco Ferrando, Lidia Tomás, Juande Atienza, Rafa Rojo, Eugenia Cutillas, Neus Coll, Pepi Bernat, Pilar Pérez, Sofía de Asís, Celia Sanchis y Sergio Santos, por las lecciones impartidas, los buenos consejos, los ataques de risas incontroladas y los momentos tan especiales que hemos pasado juntos; a ellos tengo que agradecerles todo lo que sé de la dermatología. Además, a la jefa de servicio, Amparo Marquina, por su gran ayuda a la hora de iniciar este proyecto y la confianza depositada en mí para llevarlo a cabo.*

*A Lola D'Ocon y Encarna Vidal, cuya labor ha sido fundamental a la hora de reclutar pacientes y realizar las analíticas necesarias.*

*A la Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (Fisabio) por la oportunidad que me han dado de poder realizar este proyecto.*

*Al Servicio de Neumología del Hospital Doctor Peset, por su colaboración a la hora de presentar el proyecto de esta tesis y en la valoración de los pacientes tras la realización de la poligrafía respiratoria.*



*Al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Doctor Peset, por ayudarme con el estudio histológico de las piezas extirpadas, en especial a Marien Martí, Nuria Rausell y Paco García.*

*Al laboratorio del Servicio de Endocrinología del Hospital Doctor Peset, por su colaboración a la hora de determinar el VEGF.*

*A mis amigos, especialmente a Chus, Ramón, Meri, Ricardo, Carmen, Miguel, Carmen B., María, Eva, Carol y Alba, por los buenos momentos que pasamos juntos y los ánimos para llevar a cabo este proyecto.*

*A mis tíos y primos, en especial a mi tía Ina y mi tío Agustín, por sus continuas muestras de cariño y su ayuda.*

*A mi padre Jesús, a mi hermana Alicia, a mi cuñado Jose y sobrinas Tania y Lucía, por los ánimos que me han dado durante el desarrollo de esta tesis.*

*A mi abuela Agustina, por darme los mejores consejos toda su vida... prometió regalarme mi primer libro en la universidad, y así fue. Ahora yo le dedico este con todo mi cariño.*

*A mis suegros, Rufi y Nieves, por su ánimo, ayuda incondicional siempre que los necesito y ser como unos padres para mí.*

*A mi madre Amparo, por todo lo que me quiso, y a la que tengo presente cada día de mi vida.*

*Y por último, pero no menos importante, a los pacientes que altruistamente han participado en la elaboración de esta tesis, verdaderos protagonistas y fin primordial de ella.*

*A todos, muchísimas gracias.*



# *Índice*



Agradecimientos .....	I
Índice de tablas .....	XIII
Índice de figuras .....	XIX
Índice de abreviaturas y siglas .....	XXI
Introducción .....	1
1. CARCINOMA EPIDERMOIDE CUTÁNEO .....	3
1.1. ESTRUCTURA Y COMPOSICIÓN DE LA PIEL .....	3
1.2. CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER CUTÁNEO .....	6
1.3. DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DEL CEC .....	8
1.4. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO DEL CEC .....	10
1.5. PATOGÉNESIS Y PRECURSORES DEL CEC .....	16
1.6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLOGÍA DEL CEC	
INVASIVO .....	21
1.7. CEC DE ALTO RIESGO .....	27
1.8. ESTADIAJE DEL CEC. CLASIFICACIÓN SEGÚN LA AJCC Y EL	
NCCN .....	39
1.9. MANEJO DEL CEC .....	45
2. LOS TRASTORNOS RESPIRATORIOS DEL SUEÑO (TRS) .....	53
2.1. DEFINICIÓN DE LOS TRS .....	53
2.2. DIAGNÓSTICO DE LOS TRS .....	55
2.3. FACTORES DE RIESGO, PREVALENCIA Y CLASIFICACIÓN .....	57
2.4. TRATAMIENTO DE LOS TRS .....	59
3. HIPOXIA INTERMITENTE Y CÁNCER .....	61

Hipótesis y Objetivos .....	67
1. HIPÓTESIS .....	69
2. OBJETIVOS .....	69
Material y Método .....	71
1. MATERIAL	
1.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y MUESTREO .....	73
1.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	74
1.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	75
1.4. INFORMACIÓN RECOGIDA .....	75
2. MÉTODO .....	81
2.1. INCLUSIÓN DE LOS PACIENTES.....	81
2.2. REALIZACIÓN DE LA POLIGRAFÍA RESPIRATORIA DOMICILIARIA ...	84
2.3. DETERMINACIÓN DEL VEGF .....	90
2.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	92
2.5. ANEXOS .....	94
Resultados .....	105
1. PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO .....	107
2. CARACTERÍSTICAS PERSONALES Y DERMATOLÓGICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA (n=118) .....	109
3. CARACTERÍSTICAS NEUMOLÓGICAS Y RESULTADOS DE LA POLIGRAFÍA RESPIRATORIA (PGR) .....	117
4. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES EN RELACIÓN AL RIESGO DEL CEC .....	119

5. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES EN RELACIÓN A LA PRESENCIA DE SAHS .....	129
6. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES EN RELACIÓN AL GRADO DE IAH .....	137
7. FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DESARROLLO DEL CARCINOMA EPIDERMOIDE DE ALTO RIESGO .....	144
7.1. ESTUDIO BIVARIANTE .....	144
7.2. ESTUDIO MULTIVARIANTE .....	150
8. VALIDEZ DIAGNÓSTICA DEL TEST DE EPWORTH PARA PREDECIR LA SOSPECHA DE SAHS EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA .....	153
9. PREVALENCIA DEL SAHS EN PACIENTES CON CEC: RIESGO COMPARADO CON LA POBLACIÓN GENERAL .....	154
Discusión .....	155
1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, ANTROPOMÉTRICAS Y COMORBILIDADES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA .....	157
2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANATOMOPATOLÓGICAS DEL CARCINOMA EPIDERMOIDE EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA .....	160
3. CARACTERÍSTICAS NEUMOLÓGICAS, RESULTADOS DE LA POLIGRAFÍA RESPIRATORIA (PGR) Y VALIDEZ PRONÓSTICA DEL TEST DE EPWORTH .....	166
4. CARACTERÍSTICAS Y FACTORES ASOCIADOS AL CARCINOMA EPIDERMOIDE DE ALTO RIESGO (CECAR) .....	170
5. POSIBLE RELACIÓN DE LA HIPOXIA INTERMITENTE EN LA PATOGENIA DEL CARCINOMA EPIDERMOIDE CUTÁNEO .....	175
6. RECAPITULACIÓN DE LOS RESULTADOS .....	180
7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	183

Conclusiones .....	185
Bibliografía .....	189



ÍNDICE DE TABLAS

*Tabla 1. Clasificación del tamaño tumoral (T) del carcinoma epidermoide cutáneo según la séptima edición de la AJCC ..... 42*

*Tabla 2. Clasificación de la afectación nodal (N) del carcinoma epidermoide cutáneo según la séptima edición de la AJCC ..... 42*

*Tabla 3. Clasificación de las metástasis a distancia (M) del carcinoma epidermoide cutáneo según la séptima edición de la AJCC ..... 43*

*Tabla 4. Estadiaje actual del carcinoma epidermoide cutáneo ..... 43*

*Tabla 5. Factores de riesgo de recurrencia local o metástasis del CEC según la versión 2.2014 del NCCN ..... 44*

*Tabla 6. Síntomas más frecuentes asociados al SAHS ..... 55*

*Tabla 7. Características demográficas y hábito tabáquico..... 109*

*Tabla 8. Distribución del hábito tabáquico en cuanto al sexo ..... 110*

*Tabla 9. Características clínicas de los pacientes con CEC ..... 111*

*Tabla 10. Antecedentes patológicos y comorbilidades de los pacientes con CEC ..... 112*

*Tabla 11. Tamaño, crecimiento y tiempo de evolución del CEC ..... 112*

*Tabla 12. Localización y morfología del CEC ..... 113*

<i>Tabla 13. Existencia de lesiones clínicas previas en la zona del tumor .....</i>	<i>114</i>
<i>Tabla 14. Características anatomo-patológicas del CEC .....</i>	<i>115</i>
<i>Tabla 15. Márgenes quirúrgicos laterales libres de tumor .....</i>	<i>116</i>
<i>Tabla 16. Márgenes quirúrgicos profundos libres de tumor .....</i>	<i>116</i>
<i>Tabla 17. Sintomatología de SAHS de los pacientes con CEC .....</i>	<i>117</i>
<i>Tabla 18. Resultados obtenidos de la PGR de los pacientes con CEC .....</i>	<i>117</i>
<i>Tabla 19. Distribución de la prevalencia de SAHS por sexos .....</i>	<i>118</i>
<i>Tabla 20. Comparación características demográficas y antropométricas, comorbilidades y hábito tabáquico de los pacientes con CEC de bajo riesgo vs CEC de alto riesgo .....</i>	<i>119</i>
<i>Tabla 21. Comparación de las características clínicas del tumor de los pacientes con CEC de bajo riesgo vs CEC de alto riesgo .....</i>	<i>121</i>
<i>Tabla 22. Comparación de las características anatomo-patológicas del tumor entre los pacientes con un CEC de bajo riesgo vs a CEC de alto riesgo .....</i>	<i>123</i>
<i>Tabla 23. Comparación de márgenes laterales quirúrgicos libres en función del tamaño tumoral (mayor o menor de 2 cm).....</i>	<i>125</i>
<i>Tabla 24. Comparación de márgenes profundos quirúrgicos libres en función el tamaño tumoral (mayor o menor de 2 cm).....</i>	<i>125</i>
<i>Tabla 25. Comparación sintomatología de SAHS en los pacientes con CEC de bajo riesgo respecto a los pacientes con CEC de alto riesgo .....</i>	<i>127</i>

---

*Tabla 26. Comparación resultados de la PGR en los pacientes con CEC de bajo riesgo respecto a los pacientes con CEC de alto riesgo ..... 127*

*Tabla 27. Comparación resultados de la PGR en relación al diagnóstico de SAHS, excluyendo pacientes con desaturación mantenida nocturna ..... 129*

*Tabla 28. Características demográficas, fototipo y fotoexposición de los pacientes en relación a la presencia de SAHS, excluyendo pacientes con desaturación mantenida nocturna ..... 130*

*Tabla 29. Hábitos tóxicos y datos antropométricos de los pacientes en relación a la presencia de SAHS ..... 131*

*Tabla 30. Antecedentes de patología respiratoria y otras comorbilidades en pacientes con CEC en relación a la presencia de SAHS ..... 132*

*Tabla 31. Antecedentes de patología dermatológica en pacientes con CEC en relación a la presencia de SAHS ..... 133*

*Tabla 32. Comparación de las características clínicas relacionadas con el CEC en relación a la presencia de SAHS, excluyendo pacientes con desaturación mantenida nocturna ..... 134*

*Tabla 33. Comparación de las características anatomo-patológicas del CEC en relación a la presencia de SAHS, excluyendo pacientes con desaturación mantenida nocturna ..... 135*

*Tabla 34. Presencia de queratosis actínicas/queilitis en la zona peritumoral respecto a la presencia de SAHS ..... 136*

*Tabla 35. Distribución de los pacientes en función del grado de IAH ..... 137*

*Tabla 36. Características demográficas, fototipo y fotoexposición de los pacientes en relación al grado de IAH ..... 137*

*Tabla 37. Hábitos tóxicos y datos antropométricos de los pacientes en relación al grado de IAH ..... 138*

*Tabla 38. Antecedentes de patología respiratoria y otras comorbilidades en pacientes con CEC en relación al grado de IAH ..... 139*

*Tabla 39. Antecedentes de patología dermatológica en pacientes con CEC en relación al grado de IAH ..... 140*

*Tabla 40. Comparación de las características clínicas relacionadas con el CEC en relación al grado de IAH ..... 141*

*Tabla 41. Comparación de las características anatomo-patológicas del CEC en relación al grado de IAH ..... 142*

*Tabla 42. Odds ratio cruda de desarrollar un CEC de alto riesgo en relación a la edad ..... 144*

*Tabla 43. Odds ratio cruda de desarrollar un CEC de alto riesgo en función del sexo ..... 145*

*Tabla 44. Odds ratio cruda de desarrollar un CEC de alto riesgo respecto a la intensidad de la fotoexposición ..... 145*

*Tabla 45. Odds ratio cruda de desarrollar un CEC de alto riesgo respecto a la localización ..... 146*

*Tabla 46. Odds ratio cruda de desarrollar un CEC de alto riesgo en el grupo de exposición tabáquica > 20 a/p respecto al grupo <20 a/p ..... 146*

*Tabla 47. Odds ratio cruda de desarrollar un CEC de alto riesgo en función de la tasa de crecimiento ..... 147*

*Tabla 48. Odds ratio cruda de desarrollar un CE de alto riesgo en presencia de elastosis solar en el tejido peritumoral ..... 148*

*Tabla 49. Coeficiente de correlación de Pearson (r) entre IAH y Breslow, e IAH y velocidad de crecimiento ..... 148*

*Tabla 50. Coeficiente de correlación de Pearson (r) entre ODI y Breslow, y ODI velocidad de crecimiento ..... 148*

*Tabla 51. Coeficiente de correlación de Pearson (r) entre niveles de VEGF plásmático e IAH, ODI, TC 90 y saturación mínima ..... 149*

*Tabla 52. Odds ratio de desarrollar un CEC de alto riesgo en función del sexo ajustado por edad ..... 150*

*Tabla 53. Odds ratio de desarrollar un CEC de alto riesgo en función del sexo ajustado por edad y hábito tabáquico ..... 150*

*Tabla 54. Odds ratio de desarrollar un CEC de alto riesgo respecto a la localización ajustada por edad, sexo, IMC y fotoexposición ..... 151*

*Tabla 55. Odds ratio de desarrollar un CEC de alto riesgo en el grupo de exposición tabáquica > 20 a/p respecto al grupo de no fumadores, ajustada por edad y sexo ..... 151*

*Tabla 56. Odds ratio de desarrollar un CEC de alto riesgo en función de la tasa de crecimiento ajustada por edad y sexo ..... 152*

*Tabla 57. Odds ratio de desarrollar CEC de alto riesgo en función de la presencia de SAHS ajustado por edad, sexo e IMC ..... 152*

*Tabla 58. Puntuación del Test de Epworth en los grupos SAHS y no SAHS ... 153*

*Tabla 59. Comparación de datos de prevalencia de SAHS con estudio de referencia ..... 154*

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Aspecto clínico (a) e histológico (b) de una queratosis actínica con displasia moderada ..... 19

Figura 2: Imagen clínica (a) e histológica (b) de una Enfermedad de Bowen ..... 20

Figura 3: carcinoma epidermoide sobre eccema de éstasis crónico en extremidad inferior ..... 21

Figura 4. Carcinoma epidermoide en cuero cabelludo sobre quemadura en la infancia ..... 22

Figura 5. Imagen histológica de un CEC acantolítico (a), y detalle a mayor aumento (b) ..... 26

Figura 6. Imagen histológica de un CEC variante células claras (a), detalle a mayor aumento (b) ..... 26

Figura 7. Imagen clínica de un CEC de gran tamaño en región frontal ..... 28

Figura 8. Imagen histológica donde se muestra invasión perineural por CEC invasivo ..... 31

Figura 9. Imagen clínica de un CEC bien diferenciado en región malar (a), e imagen histológica del mismo tumor (b) ..... 33

Figura 10. Imagen clínica de un CEC pobremente diferenciado en pirámide nasal (a) e imagen histológica del mismo tumor (b) ..... 33

Figura 11. Imágenes clínicas de CEC en localizaciones consideradas de “alto riesgo”: pabellón auricular (a) y labio inferior (b) ..... 36

Figura 12. Imagen clínica de metástasis locorregional retroauricular de CEC invasivo previo en pabellón auricular .....	50
Figura 13. Sensores PGR: a) banda torácica, b) sensor ronquido y c) sensor flujo oronasal .....	85
Figura 14. Canales del polígrafo .....	86
Figura 15. Ejemplo de registro de poligrafía respiratoria normal .....	89
Figura 16. Ejemplo de registro patológico donde se observan apneas obstructivas e hipopneas .....	89
Figura 17. Diagrama de flujo inclusión de pacientes .....	108



## ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

- 34betaE12: citokeratina epiteial de alto peso molecular.
- 5-FU: 5- fluorouracilo.
- AE 1/AE 2: citokeratinas epiteliales.
- AJCC: *American Joint Committee on Cancer.*
- ASDA: *American Sleep Disorders Association.*
- BDNF: *brain derived neutrophic factor.*
- CBC: carcinoma basocelular cutáneo.
- CCM: cáncer cutáneo melanoma.
- CCNM: cáncer cutáneo no melanoma.
- CD 31: *cluster of differentiation 31.*
- CD 34: *Cluster of differentiation 34.*
- CD 44: *cluster of differentiation 44.*
- CD 44r6: *cluster of differentiation 44r6.*
- CEA: antígeno carcinoembrionario.
- CEC: carcinoma epidermoide cutáneo.
- CECAR: carcinoma epidermoide cutáneo de alto riesgo.
- CK1B: citokeratina 1B.
- c-Myc: *avian myelocytomatosis virus oncogene cellular homolog.*

- CPAP: *continuous positive airway pressure*.
- EEG: electroencefalograma.
- EGFR: *epithelial growth factor receptor*.
- EMA: *epithelial antigen membrane*.
- EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- ERAM: esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares.
- Ets-1: *E26-AMV virus oncogene cellular homolog*, un factor de transcripción.
- EV: epidermodisplasia verruciforme.
- GGT: gamma glutamil transpeptidasa.
- GOT: glutamato-oxalacetato transaminasa.
- GPT: transaminasa glutámico-pirúvica.
- Gy: grey.
- HDL: *high density lipoprotein*.
- HIF-1: *hipoxia inducible factor 1*.
- IAH: índice de apnea e hipopnea.
- IAR: índice de alteraciones respiratorias.
- IMC: índice de masa corporal.
- KIN: *keratinocyte intraepidermal neoplasia*.
- LDL: *low density lipoprotein*.
- LLC: leucemia linfática crónica.
- mib-1: *E3 ubiquitin-protein ligase*.

- MMP-1: *Proteins of the matrix metalloproteinase.*
- mTOR: *Mammalian target of rapamycin.*
- NCCN: *National Comprehensive Cancer Network.*
- NOTCH 1/NOTCH 2: vía de señalización celular que regula la homeostasis.
- ODI 4%: *Oxygen desaturation index 4%.*
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- p16: proteína codificada por gen supresor tumoral.
- p53: proteína codificada por gen supresor tumoral.
- PAAF: punción aspiración con aguja fina.
- PCR: *polymerase chain reaction.*
- PSG: polisomnografía respiratoria.
- PUVA: fototerapia con psoralenos y radiación ultravioleta A.
- QA: queratosis actínica.
- RT: radioterapia.
- SAHS: síndrome de apnea e hipopnea del sueño.
- SaO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno.
- SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
- STAT 3: *signal transducer and activator of transcription.*
- TC 90: porcentaje del estudio con saturación por debajo del 90%.
- TFD: terapia fotodinámica.
- TRS: trastornos respiratorios del sueño.

- UV: ultravioleta.
- VAS: vía aérea superior.
- VEGF: *vascular endothelial growth factor*.
- VHB: virus hepatitis B.
- VHC: virus hepatitis C.
- VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.
- VLDL: *very low density lipoprotein*.
- VPH: virus del papiloma humano.
- XP: Xeroderma Pigmentoso.

# *Introducción*



## 1. EL CARCINOMA EPIDERMOIDE CUTÁNEO.

### 1.1. ESTRUCTURA Y COMPOSICIÓN DE LA PIEL.

La piel, órgano de mayor tamaño del cuerpo, presenta una composición celular compleja, lo que se traduce en que la variedad de tumores que pueden desarrollarse en ella es muy amplia y variada. En ella, podemos encontrar dos estructuras bien diferenciadas, la epidermis y la dermis, separadas de la zona denominada unión dermoepidérmica.

La epidermis es el compartimento más externo consistente en una delgada matriz celular que en humanos contiene tres poblaciones de células fundamentales: los queratinocitos, los melanocitos y las células de Langerhans.

Los queratinocitos son la población más abundante, surgen a partir de un fondo de células progenitoras situadas en la parte más profunda de la epidermis, desde donde van migrando y sufriendo un proceso de maduración hacia el estrato córneo, el más superficial. Este proceso de maduración suele desarrollarse y finalizar aproximadamente en 4 semanas, aunque habría que señalar que los queratinocitos tienen la capacidad de aumentar la velocidad de proliferación y maduración hasta unos niveles mucho más altos cuando se ven estimulados en este sentido por una lesión o un proceso inflamatorio.

Los melanocitos tienen la capacidad de sintetizar la melanina, un pigmento absorbente de radiaciones, que desempeña una función básica para proteger la piel de los rayos ultravioletas (UV). Tras su síntesis la transfieren por excreción y fagocitosis en forma de melanosomas a los queratinocitos próximos, que la sitúan por encima de su núcleo.

Las células de Langerhans, tercera población residente en la epidermis, poseen la capacidad de metabolizar sustancias antigénicas complejas en péptidos, algunos de los cuales tienen un carácter inmunógeno, migrando de la piel hacia los ganglios linfáticos regionales, donde cumplen su función de presentar los antígenos en proceso de la inducción inmunitaria.

La dermis se localiza por debajo de la epidermis, aportándole a ésta el soporte estructural y nutritivo. Está constituida por una sustancia gelatinosa compuesta por mucopolisacáridos que se mantienen unidos por una matriz de colágeno y fibras elásticas. Las estructuras vasculares acompañadas de los nervios atraviesan la dermis para aportar nutrición, células sanguíneas y los distintos tipos de sensibilidad. Otros cuatro tipos de células más completan la lista de los residentes cutáneos: los fibroblastos, macrófagos, células dendríticas dérmicas y los mastocitos.



La zona de unión dermoepidérmica es el límite entre la epidermis y la dermis, constituida por una estructura compleja de moléculas de unión, que en su conjunto se conoce como membrana basal, cuyos defectos en composición dan lugar a diversas enfermedades de origen genético. Además, sus distintos componentes sirven como blanco de los ataques autoinmunitarios.

### 1.2. CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER CUTÁNEO.

El cáncer de piel, en global, es el tipo de cáncer más frecuente en la raza humana. Clásicamente se divide en dos grandes grupos, el denominado “cáncer cutáneo melanoma” (CCM) el cual, como su propio nombre indica, se origina en los melanocitos, y el “cáncer cutáneo no melanoma” (CCNM), que engloba un numeroso grupo de tumores -aproximadamente 82 tipos diferentes- que presentan una amplia variabilidad en su pronóstico, siendo un ejemplo de ello el pobre pronóstico que presenta el carcinoma de células de Merkel frente al típico carcinoma basocelular, que suele presentar un pronóstico excelente.

Sin embargo, el mayor porcentaje del CCNM lo constituyen dos tipos de neoplasias fundamentalmente: el carcinoma epidermoide cutáneo (CEC), objetivo de este estudio, que se desarrolla a partir de los queratinocitos epidérmicos, y el carcinoma basocelular cutáneo (CBC), subgrupo más numeroso que el anterior y que se origina a partir de los queratinocitos basales.

Además de estas dos variantes tumorales, como se ha comentado en líneas anteriores, en el grupo de CCNM se incluye un heterogéneo grupo de neoplasias cutáneas, cuya incidencia es menor y su pronóstico es muy variable,

ocasionando también importantes problemas de morbilidad. Dentro de este grupo tan complejo se incluyen los tumores anexiales, los tumores de partes blandas y las neoplasias de origen neural/neuroendocrino.

### 1.3. DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DEL CEC.

La definición del CEC es la siguiente: *“neoplasia maligna de los queratinocitos epidérmicos del estrato espinoso, cuyas células pueden mostrar distintos grados de diferenciación, con capacidad infiltrante, destructora, y de diseminación linfática y hemática”*<sup>1,2</sup>.

En global, el CCNM es el cáncer más frecuente que afecta a individuos de piel blanca y su incidencia está aumentando en todo el mundo<sup>3,4,5,6</sup>. Respecto a los datos concretos del CEC, este incremento es especialmente importante en las últimas décadas, habiendo estudios publicados que cifran este aumento de incidencia entre el 3 y 10% por año. Muchos de los estudios se basan en las poblaciones de individuos de piel blanca en Europa, Estados Unidos y Australia<sup>7,8,9,10</sup>; no obstante, no hay muchos datos sobre individuos con otro tipo de piel como los de África<sup>11,12,13</sup>.

Aun así, la incidencia del CEC varía ampliamente a nivel mundial, siendo la que muestra mayores cifras Australia<sup>6,8,14</sup>. Dentro del grupo de CCNM, el CEC representa entre el 20 y el 25% de los casos<sup>15,16,17,18</sup>. Un hecho constatado en múltiples estudios es que la incidencia del CEC disminuye conforme aumenta la latitud<sup>10,18</sup>; por ejemplo, la incidencia en Reino Unido se sitúa en torno al 33-0.2/100.000 habitantes por año<sup>6</sup>, muy inferior a la que encontramos en

Australia, con una incidencia media de 387/100.00 habitantes en 2002, aunque hay estudios que han recogido tasas que superan ampliamente los 1000/100.000 habitantes en algunas regiones de este continente<sup>6,8,14</sup>.

La tasa anual para el CEC en España de 72/100.000 habitantes para el sexo femenino, y de 100/100.000 habitantes para el masculino<sup>19</sup>. Sin embargo, hay países, como EE.UU, que esta diferencia entre sexos es mucho más marcada llegando a duplicarse o incluso triplicarse esta tasa en el sexo masculino respecto al femenino<sup>20,21</sup>.

#### 1.4. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO DEL CEC.

El CEC, como se ha mencionado previamente, se origina de los queratinocitos epidérmicos y su etiología es multifactorial, interviniendo en su patogénesis como factor más importante la exposición a la luz ultravioleta (UV, PUVA, cabinas de bronceado)<sup>22</sup>. De hecho, hay algunos estudios que relacionan en parte el aumento de su incidencia a un incremento de la fotoexposición recreacional y en cabinas UV, tanto de finalidad estética como las de uso terapéutico para distintas dermatosis en las unidades de dermatología<sup>23</sup>. La dosis acumulada de radiación UV recibida a lo largo de la vida es un factor de riesgo especialmente importante en el CEC, a diferencia, por ejemplo, del CBC donde cobra más importancia la fotoexposición en la infancia y las quemaduras solares en edades tempranas<sup>24</sup>.

A parte de la exposición a la radiación UV natural o artificial, hay otras situaciones que pueden intervenir favoreciendo la aparición y el desarrollo del CEC, como son:

- *Exposición a radiaciones ionizantes.* El riesgo de desarrollar un CEC es directamente proporcional a la dosis de radiación. La radiación fraccionada en largas dosis (>12-15 Gy) tienen mayor poder carcinogénico, por lo que el riesgo disminuye si la dosis total se aplica en

dosis fraccionadas pequeñas. La latencia de aparición del CEC suele ser larga en estos casos, alrededor de los 20 años tras la exposición inicial<sup>25</sup>.

- *Contacto con sustancias químicas.* Como pesticidas, alquitrán, hidrocarburos policíclicos aromáticos y la exposición al arsénico<sup>26</sup>.

- *Riesgo ocupacional.* Los agricultores, marineros, deportistas o trabajadores de la construcción, en los que la exposición laboral a la radiación UV es intensa; los pilotos comerciales que se exponen a radiaciones ionizantes en los altos vuelos, y los trabajadores del textil por las sustancias químicas que manipulan<sup>27</sup>.

- *Exposición al tabaco.* Aunque de momento no se ha podido dar una explicación concreta a esta asociación, sabemos que hay una clara relación entre el hábito tabáquico y el CEC localizado en labio, pero respecto al resto de localizaciones hay estudios con resultados contradictorios<sup>28,29</sup>.

- *Los pacientes inmunodeprimidos* presentan con mayor frecuencia CEC y con comportamiento más agresivo y mayor poder metastatizante que en la población general<sup>30,31,32</sup>, ascendiendo hasta alrededor del 13% el porcentaje de metástasis en este grupo de pacientes, cobrando especial importancia los trasplantados de órgano sólido como corazón o riñón. Los pacientes con neoplasias hematológicas, sobre todo la leucemia linfática crónica (LLC), aunque en menor grado, presentan también CEC más

agresivos y recurrentes<sup>33</sup>. La incidencia acumulada de desarrollar un CEC se incrementa de forma progresiva con la duración de la inmunosupresión, pasando del 7% tras el primer año al 45% a los 11 años y al 70% a los 20. En cuanto a la recurrencia, hasta un 66% de los pacientes inmunodeprimidos desarrollarán un segundo CEC en los primeros 5 años tras la aparición del primer tumor escamoso<sup>34</sup>. La inmunosupresión que presentan los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) también se asocia a un mayor riesgo de desarrollar CEC, cobrando especial importancia el CEC perianal asociado a la infección por el VPH<sup>35</sup>.

- *Enfermedades genéticas:*

- *Xeroderma Pigmentoso (XP):* grupo de enfermedades autosómicas recesivas cuyo origen radica en un defecto de la reparación del ADN. Tienen un riesgo respecto a la población general casi 5000 veces mayor de presentar un CCNM antes de los 20 años. Desarrollan tanto CEC y CBC como CCM, sobre todo si se exponen a la radiación UV, apareciendo las lesiones en edades tempranas (antes de los 8-10 años). En estos pacientes la fotoprotección es fundamental.

- *Albinismo óculo-cutáneo:* grupo de enfermedades autosómicas recesivas cuya característica común es una



disminución de la pigmentación cutánea en grado variable, en los que la protección a la luz solar también juega un papel muy importante.

○ *La epidermodisplasia verruciforme (EV)*, que es un raro trastorno hereditario donde presentan grandes superficies corporales colonizadas por distintos subtipos de VPH. Con el tiempo hasta casi la mitad de estos pacientes desarrollan CEC más agresivos y con mayor capacidad metastatizante que la población general.

○ *La epidermólisis ampollosa distrófica*, enfermedad genética asociada a mutaciones del colágeno VII, donde los pacientes presentan importantes cicatrices sobre las que se desarrollan CEC con un comportamiento más agresivo, que suele ser su causa principal de muerte<sup>36</sup>.

- *Existencia previa de lesión inflamatoria*, dermatitis o heridas/úlceras crónicas, sobretodo de largo tiempo de evolución.

- *Infección por el virus del papiloma humano (VPH)*: el papel de este virus en el desarrollo de carcinomas cutáneos es controvertido; su relación causal es clara con el CEC de mucosas, pero esta relación no es tan obvia en el resto. Mientras que el tipo  $\alpha$  es el que se relaciona con el cáncer de cérvix (es el subtipo que se localiza en mucosas), parece que el

subtipo  $\beta$  es el que se relaciona con el CEC. Hay estudios que cifran alrededor del 90% los CEC infectados por el VPH en inmunodeprimidos, y alrededor del 50% en inmunocompetentes, siendo los más frecuentes los serotipos 23, 8 y 5, según algunas series, pero estos datos varían según la zona geográfica<sup>37,38,39</sup>. No obstante, no se ha logrado establecer con claridad qué papel juega este virus en la patogenia del CEC, ni tampoco que se asocie a mayor agresividad.

- *Las personas con fototipos bajos* (I y II, que se corresponde a pieles claras, pelirrojos/rubios con pecas), sobre todo aquellos que han recibido una exposición solar intensa acumulada a lo largo de la vida, tienen mayor riesgo de desarrollar CEC.
- *Presencia de CCNM previo*. Un individuo que es diagnosticado de cáncer de piel no melanoma tiene un mayor riesgo de presentar un nuevo cáncer de piel en los años siguientes<sup>40</sup>, sobre todo en los 5 que siguen a la primera neoplasia.

Sin embargo, hay estudios que señalan la existencia de otros factores de riesgo aún desconocidos o la presencia de otros mecanismos fisiopatogénicos que deben estar implicados en el desarrollo del CEC que explicarían, por ejemplo, la aparición en zonas menos fotoexpuestas, en pacientes con fototipos más altos, en aquellos que han presentados otros CCNM<sup>41</sup> o en

aquellos que no presentan ningún factor de riesgo de los mencionados previamente.

### 1.5. PATOGÉNESIS Y PRECURSORES DEL CEC.

El CEC tiene un comportamiento “clásico” en cuanto a su patogenia se refiere, pues tiene unas lesiones precursoras, una progresión tumoral y el riesgo potencial de desarrollar metástasis a distancia. La opinión general es que el CEC deriva de la transformación de una sola célula dentro de una misma estirpe de queratinocitos. El número de mutaciones y los eventos genéticos precisos se desconocen; sin embargo, el CEC se desarrolla a través de un sumatorio de alteraciones genéticas que otorgan a los queratinocitos mutados un crecimiento aventajado. En este proceso se definen varias etapas que han sido aclaradas por modelos experimentales en animales<sup>42</sup>, entre la que hay que destacar la disregulación del gen supresor tumoral p53 en determinados clones como precursor de la displasia escamosa, ya que es la alteración genética más comúnmente encontrada en las QA, CEC *in situ* y en el invasivo. Así pues, la disregulación en la vía de señalización p53 es un fenómeno que ocurre en etapas tempranas de la carcinogénesis del CEC, inhibiéndose la apoptosis de las células mutadas y favoreciendo así su crecimiento y proliferación incontrolada. Otras mutaciones publicadas es la amplificación del oncogen c-Myc hasta en un 50% de los CEC de pacientes inmunodeprimidos<sup>43</sup>, y más recientemente las mutaciones en NOTCH1 o NOTCH2 que codifican

receptores celulares cuyas vías de señalización interactúan en la vía Wnt/ $\beta$ -catenina<sup>44</sup>.

De acuerdo con el esquema, la displasia leve (KIN I, *keratinocyte intraepidermal neoplasia*) precede a la displasia moderada (KIN II), y ésta a la severa (KIN III), considerada ya CEC *in situ*; posteriormente el CEC invasivo se desarrolla a partir del *in situ*, y nuevas mutaciones y alteraciones genéticas serán los que transformen el CEC localmente invasivo en CEC con poder metastatizante a ganglios linfáticos regionales y a distintos órganos. Esta vía sería la denominada “vía clásica”; no obstante recientes publicaciones demuestran que en el desarrollo del CEC invasivo no es necesario la existencia de displasia en todo el espesor de la epidermis (displasia severa); de hecho, *M.T. Fernandez-Figueras et al* demuestran, en un estudio de 196 biopsias de CEC invasivos, que la mayoría derivan de una proliferación de queratinocitos atípicos en la membrana basal epidérmica (KIN I), lo que se denomina “vía diferenciada”, sin que necesariamente deba existir displasia moderada o severa en todo el espesor epidérmico<sup>45</sup>; por todo ello, la transformación de una lesión precursora a CEC invasivo es un tema que está sujeto a debate actualmente.

Las lesiones que se consideran “precursoras” del CEC son:

- Las queratosis actínicas (QA): son lesiones muy frecuentes en la piel fotoexpuesta de pacientes ancianos caucásicos, sobre todo en fototipos bajos y aquellos con una exposición solar crónica. La lesión primaria suele ser una maculo-pápula eritematosa con grado de infiltración variable, y una escama blanquecina o amarillenta. Su tamaño puede variar entre varios milímetros a centímetros. Existen diferentes subtipos clínicos, además de la clásica ya referida: hiperqueratósica, liquenoide, pigmentada, atrófica, bowenoide y queilitis actínica. Histológicamente la QA presenta signos de daño solar crónico como la elastosis solar (presencia de material basofílico disperso en la dermis superficial junto con alteración estructural de las fibras elásticas que se vuelven gruesas, irregulares o fragmentadas en masas amorfas), y cierto grado de displasia sobre todo en los estratos más basales. El riesgo individual de una queratosis actínica de progresar a un cáncer invasivo es bajo, probablemente inferior a 1/1000 por año.

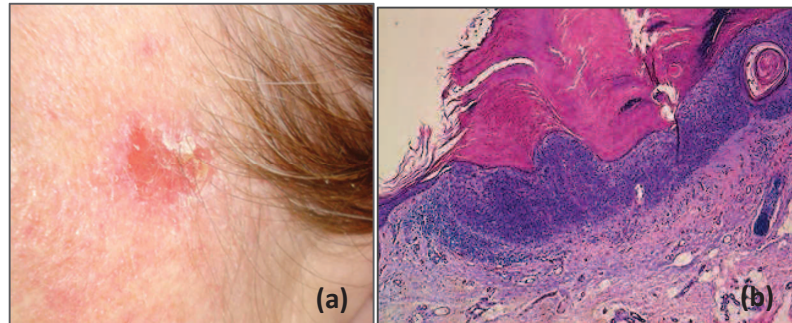


Figura 1: Aspecto clínico (a) e histológico (b) de una queratosis actínica con displasia moderada

- El carcinoma epidermoide *in situ* llamado también Enfermedad de Bowen, o Eritroplasia de Queyrat cuando se localiza en mucosa. Clínicamente suele ser una placa eritematosa y descamativa o sobreelevada bien delimitada, o una placa eritematosa rojo brillante cuando se localiza en mucosa. En este caso la displasia celular se observa en todo el espesor epidérmico, y en algunos casos de alto grado. El riesgo de progresar a cáncer invasivo es mucho mayor que el de la QA.

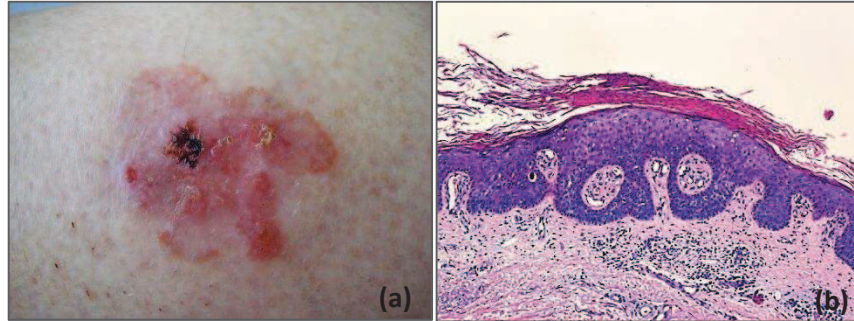


Figura 2: Imagen clínica (a) e histológica (b) de una Enfermedad de Bowen



**1.6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLOGÍA DEL CEC INVASIVO.**

El CEC generalmente se presenta como una pápula o nódulo eritematoso, de aspecto carnososo, con tendencia a la queratinización dependiendo del grado de diferenciación, y muestra un componente exofítico y endofítico detectable al tacto. También puede presentarse como un nódulo hiperqueratósico en ocasiones ulcerado, pudiendo ser doloroso al tacto, generalmente sobre zonas de daño actínico severo, o en otras ocasiones, sobre áreas con daño crónico, heridas, úlceras, radiodermatitis, lesiones inflamatorias –lupus cutáneo, psoriasis, liquen escleroso y atrófico- o quemaduras (*úlceras de Marjolin*).



Figura 3: carcinoma epidermoide sobre eccema de éstasis crónico en extremidad inferior.



Figura 4. Carcinoma epidermoide en cuero cabelludo sobre quemadura en la infancia

Si la enfermedad se presenta en estadio avanzado podemos encontrar en la exploración de las adenopatías locorreionales infiltración de las mismas, generalmente en forma de nódulos indurados, más o menos profundos, y adheridos. Igualmente también podemos objetivar afectación de estructuras vecinas, por ejemplo la afectación parotídea en lo CEC avanzados localizados en rama mandibular, mejilla, sien o pabellón auricular.

La histología de este tipo de tumor consiste en una proliferación de queratinocitos atípicos, hipercromáticos, pleomórficos, en ocasiones de aspecto epiteloide, que muestran mitosis atípicas y que pueden presentar distintos grados de queratinización, infiltrando en profundidad diferentes niveles de la dermis pudiendo alcanzar tejido celular subcutáneo, músculo o hueso. En ocasiones la diferenciación epidérmica da lugar a la formación de espirales laminares concéntricas de escamas queratinizadas en forma de remolinos denominados *perlas de queratina*. Suele acompañar un infiltrado

variable de linfocitos y células plasmáticas que se pueden localizar alrededor de los vasos, en forma de un infiltrado liquenoide o de forma más difusa en toda la dermis. En las formas agresivas de CEC podemos observar infiltración de las vainas de los filetes nerviosos o invasión linfovascular.

Cuando el tumor es pobremente diferenciado puede ser difícil establecer la verdadera naturaleza de la lesión; en estos casos pueden ser útiles las técnicas inmunohistoquímicas con tinción para queratinas (AE1/AE3, queratinas de elevado peso molecular como la 34betaE12), el p63 suele ser también positivo y el EMA muestra expresión variable. Un aumento de la expresión inmunohistoquímica del p53 parece correlacionarse bien con un estadio tumoral avanzado, y tanto la expresión de esta proteína como la del mib-1 se correlacionan inversamente con el grado de diferenciación tumoral. La expresión del CD44v6 y el MMP-1 se correlaciona con el grado de invasión en profundidad. El uso de anticuerpos contra vimentina puede ser útil en CEC pobremente diferenciados porque suelen expresar filamentos intermedios<sup>46</sup>.

Existen algunas variantes de CEC menos frecuentes como son<sup>46,47</sup>:

- El CEC desmoplásico. Esta variante entraña un peor pronóstico, con mayor riesgo de recurrencia y metástasis. Histológicamente muestra unas células tumorales se agrupan en nidos y cordones rodeados de intensa

reacción desmoplásica del estroma. La invasión perineural suele estar presente.

- Adenoescamoso. También presenta un comportamiento más agresivo, presenta áreas de diferenciación glandular con vacuolas intracitoplasmáticas que coalescen formando espacios luminares alternando con zonas de carcinoma escamoso invasivo convencional.

- Pseudovasculoso. Se denomina así debido a la acantolisis extrema junto a la formación de canales pseudovasculares y espacios quísticos que pueden contener eritrocitos y en ocasiones un material basofílico granular, imitando la histología de los tumores vasculares. Clínicamente se presenta como un nódulo eritematoso o ulcerado que recuerda también al angiosarcoma. En esta variable las recurrencias y metástasis son elevadas, con una mortalidad de hasta el 30%. Las tinciones positivas para queratinas y EMA, y la negatividad para marcadores de endotelio vascular como el CD 34, CD 31 ayudan al diagnóstico.

- Verrucoso. Se presenta más comúnmente en la planta de los pies, pero puede localizarse en una amplia variedad de sitios. Clínicamente presentan múltiples formaciones papilomatosas de aspecto verrucoso que coalescen, en ocasiones constituyendo lesiones de gran tamaño, generalmente en personas de edad media. Existe una entidad denominada tumor de Buschke-Löwenstein; esta variable aparece en

genitales o zona perianal en forma de grandes masas exofíticas junto con trayectos fistulosos y absesos, generalmente en pacientes con historia de condilomas acuminados de largo tiempo de evolución. Aunque esta variable presenta baja mortalidad, su morbilidad es muy importante dada su alta tasa de recurrencia por invasión local, sobre todo en la zona genito-anal. La histopatología suele mostrar un componente exofítico y otro endofítico; el primero compuesto por una intensa papilomatosis con acantosis e hiperqueratosis masiva, y el segundo por un epitelio escamoso bien diferenciado que crece penetrando en profundidad en forma de masas redondeadas “empujando” en el margen tumoral. La queratinización suele ser masiva y las mitosis y pleomorfismo ser mínimos o estar ausentes.

- La variable fusocelular, en la que las células tumorales presentan morfología fusiforme, difícil de diferenciar de otros tumores de estirpe fusocelular y en el que la inmunohistoquímica desempeña un papel fundamental en el diagnóstico.
- El CEC acantolítico, que presenta un importante componente pseudoglandular debido al desarrollo de una marcada acantolisis y la expresión del CEA es invariablemente negativo.

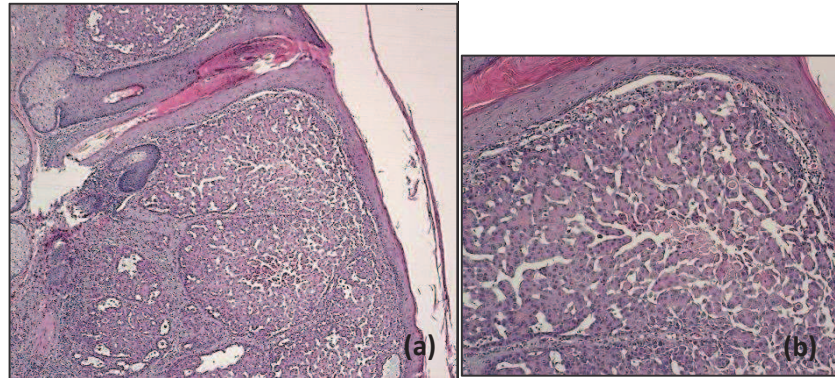


Figura 5. Imagen histológica de un CEC acantolítico (a), y detalle a mayor aumento (b)

- El CEC de células claras, constituido por células de citoplasma claro debido a acúmulos de glucógeno o a una degeneración citoplasmática.

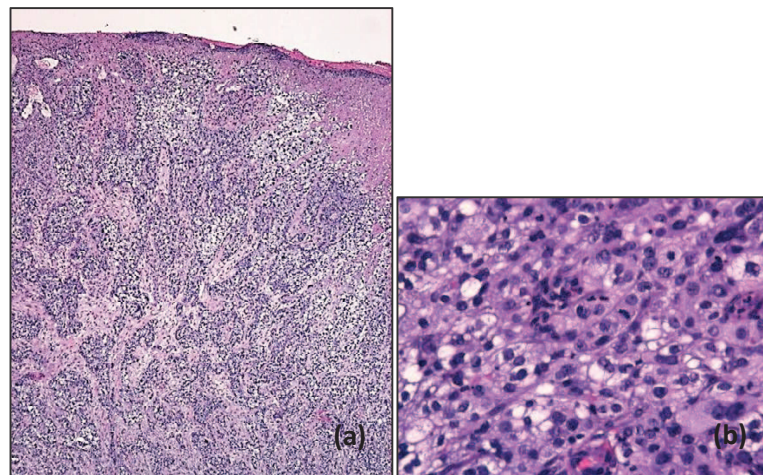


Figura 6. Imagen histológica de un CEC variante células claras (a), detalle a mayor aumento (b)

### 1.7. CEC DE ALTO RIESGO.

En global, aproximadamente un 5% de los CEC diagnosticados presentan metástasis locales y a distancia, pero en ocasiones hay tumores que muestran mayor tendencia a la recidiva local, a la diseminación linfática e incluso llegan a invadir otros órganos; la proporción de CEC que muestran este comportamiento biológico más agresivo llega a ser hasta del 38%<sup>3</sup> si consideramos sólo aquellos que presentan factores de alto riesgo.

Debido al aumento de la incidencia global del CEC que ya se ha comentado en el apartado de epidemiología, desde hace unos años distintos grupos de expertos, entre ellos la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, el *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* y el *Brigham and Women's Hospital Staging Systems for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck*, intentan determinar qué características clínicas, anatómicas, patológicas, inmuno-histoquímicas y biológicas son las que caracterizarían al CEC de alto riesgo, el cual presenta un índice más elevado de recidivas locales y metástasis, con la finalidad de poder actuar precozmente sobre este subgrupo. Hoy en día, los factores de riesgo reconocidos y publicados que predicen una mayor agresividad del CEC son los siguientes<sup>48,49,50,51,52,53,54</sup>:

- Tamaño tumoral mayor de 2 cm, considerando el diámetro horizontal mayor. Clásicamente el tamaño tumoral se ha correlacionado con mayor tasa de mayor tasa de recurrencia locales, metástasis regionales y con una menor supervivencia. Esto es así que hasta la última clasificación de la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* era la única variable que se consideraba para determinar la T del estadio tumoral. En varias publicaciones el límite a partir del cual el tumor tiene mayor tendencia a metastatizar se ha establecido a partir de 2 cm, llegando a presentar el doble de probabilidad de recurrir y hasta tres veces más de metastatizar. Si el tumor presenta un tamaño superior a 5 cm, asciende al 20% la probabilidad de presentar metástasis<sup>48,49,50,55,56</sup>.



Figura 7. Imagen clínica de un CEC de gran tamaño en región frontal



- Profundidad mayor de 2 mm, o nivel de Clark superior o igual a IV. Hoy en día el espesor tumoral se considera el factor predictor independiente de metástasis más importante; cuanto mayor es la profundidad alcanzada por el tumor, mayor riesgo de metástasis<sup>54,57</sup>. La profundidad se define como la zona de mayor invasión por el tumor medida en milímetros. En muchas ocasiones el CEC se presenta como lesión ulcerada en el centro o con aspecto crateriforme, por lo que en ocasiones medir la profundidad no es una tarea fácil, pudiendo ser variables los criterios entre diferentes patólogos. Varios estudios demostraron que a partir de 2 mm los CEC presentaban mayor riesgo de recidiva y metástasis, y que este riesgo aumentaba conforme la profundidad era mayor, llegando a alcanzar el 83% cuando superaba los 4 mm<sup>53</sup>. Aquellos tumores que presentan una profundidad inferior a 2 mm el riesgo de metástasis era prácticamente nulo. Otra forma de considerar el espesor tumoral es a través de la estructuras en profundidad que invade, o niveles de Clark; aquellos tumores con un nivel superior a IV tienen peor pronóstico<sup>5</sup>:

- I, cuando el tumor sólo implica la epidermis. Serían los CEC considerados *in situ*.
- II, cuando infiltra la dermis papilar pero no alcanza la interfase papilar-reticular.

- III, infiltración que ocupa toda la dermis papilar, expandiéndola, pero no penetra en la dermis reticular.
  - IV, infiltración de la dermis reticular pero no alcanza el tejido celular subcutáneo.
  - V, infiltración del tejido celular subcutáneo.
- Invasión perineural o diseminación de las células del tumor a través del nervio, disponiéndose alrededor de su vaina nerviosa. Esta invasión puede ser clínica – cuando el paciente presenta parestias, parestesias, dolor o disestesias- o sólo determinarse con el estudio anatomopatológico, asociándose a una mayor tasa de recidivas y afectación ganglionar, y a menores tasas de supervivencia, considerándose en todos los estudios como un factor de mal pronóstico. Además, la invasión perineural se asocia a una menor diferenciación del CEC, mayor tamaño tumoral y mayor tasa de recurrencia<sup>49, 58, 59, 60</sup>. Respecto al tamaño del nervio, hay estudios que han demostrado que la invasión perineural de filetes nerviosos con un diámetro mayor de 0.1 mm se asociaban a peor pronóstico a corto y medio plazo<sup>61</sup>. La importancia de la infiltración perineural no solo radica en el riesgo de diseminación locorregional, sino también en la morbilidad secundaria a la diseminación por los nervios craneales, especialmente en nervio facial y el trigémino, y en una peor tasa de supervivencia a los tres años.

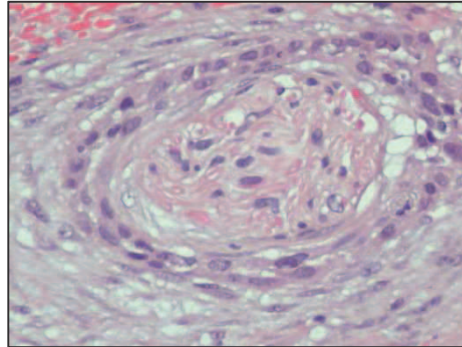


Figura 8. Imagen histológica donde se muestra invasión perineural por CEC invasivo

- Invasión linfovascular. Algunos estudios han sugerido que la presencia de este fenómeno podría incrementar el riesgo de metástasis, incluso como factor independiente en análisis multivariantes, llegando a aparecer hasta en el 40% de los pacientes con metástasis nodales frente al 8% que lo presentaban en pacientes sin adenopatías<sup>52</sup>. Las zonas más frecuentes de metástasis por vía hematológica son los pulmones, el hígado, el hueso, el cerebro o la piel<sup>54</sup>. No obstante, a diferencia de la invasión perineural, la linfovascular no se considera en la mayoría de los trabajos, habiendo estudios que ponen en duda su repercusión pronóstica<sup>55,61</sup>.
- Grado de diferenciación. Clásicamente se ha empleado el sistema de clasificación de Broder<sup>62</sup>, que incluye cuatro grados:
  - o Grado I: 75% o más de la lesión está bien diferenciada
  - o Grado II: el 50% o más está bien diferenciada

- Grado III: entre el 25-50% está bien diferenciada
- Grado IV: menos del 25% está bien diferenciada

En la práctica clínica habitual dividimos los CEC en bien diferenciados, moderadamente diferenciados, pobremente diferenciados, ya que la clasificación previa es demasiado complicada y sobre todo muy subjetiva si se consideran las dos categorías centrales. Los tumores pobremente diferenciados son los que presentan un comportamiento más agresivo, con mayores tasas de recidivas precoces y de metástasis a distancia<sup>5,49,55, 63, 64</sup>. No obstante, una buena diferenciación tumoral también puede asociarse al desarrollo de enfermedad avanzada. Un CEC se considera pobremente diferenciado cuando presenta necrosis, invasión profunda, alta actividad mitótica y pobre diferenciación con células de morfología espiculada o fusiforme<sup>5</sup>.

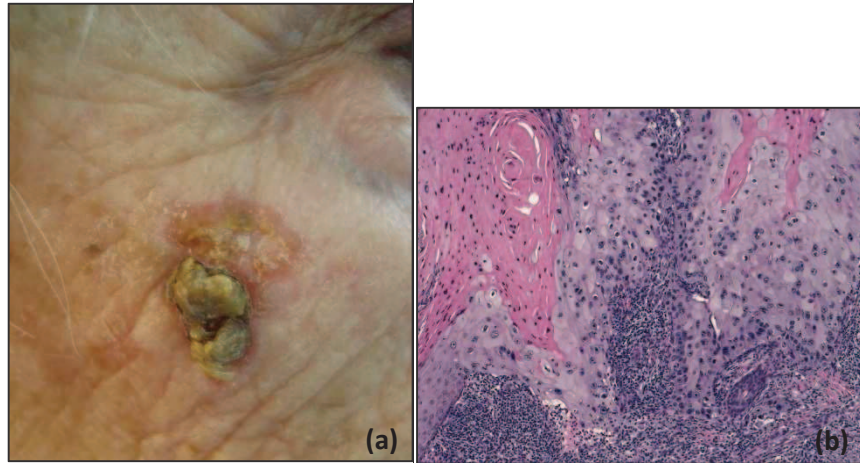


Figura 9. Imagen clínica de un CEC bien diferenciado en región malar (a) e imagen histológica del mismo tumor (b)

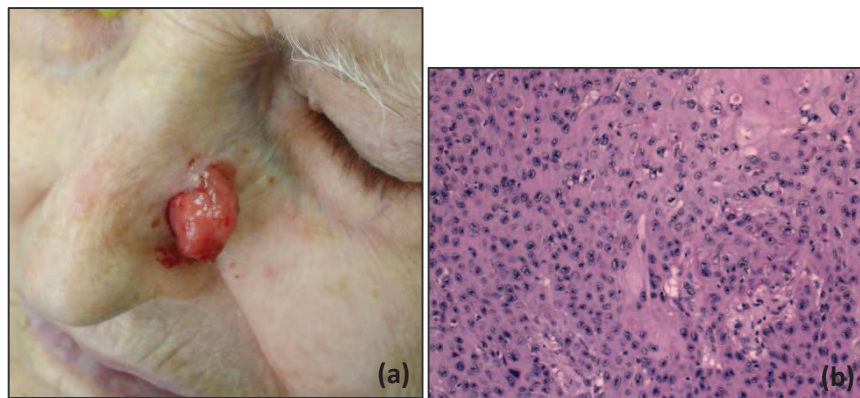


Figura 10. Imagen clínica de un CEC pobremente diferenciado en pirámide nasal (a) e imagen histológica del mismo tumor (b)

- Determinados subtipos histológicos, como el CEC desmoplásico, el adenoescamoso, el acantolítico, el pseudovasculoso y el CEC de células claras, ya comentados previamente. El CEC que aparece sobre proceso inflamatorio previo, cicatrices, úlceras de evolución tórpida, áreas de quemadura y de radiodermatitis también presenta un comportamiento más agresivo, denominado CEC *de novo* (porque no se ha desarrollado sobre QA)<sup>62,64,65, 66</sup>.
- Inmunosupresión. Como en otros procesos oncológicos, el estado del sistema inmune es un factor predictor importante, como se ha comentado previamente en el apartado de “Etiología y factores de riesgo del CEC”. La tasa de recurrencia, metástasis locorregionales y de supervivencia difieren según el tipo de trasplante, siendo el cardíaco el que presenta mayor riesgo, seguido del trasplante de pulmón, riñón e hígado<sup>49,67,68</sup>. La tasa de mortalidad en pacientes trasplantados llega a ser del 5% comparada con el 1% de la población general, presentando tasas de supervivencia alrededor del 56% a los tres años de seguimiento<sup>69</sup>. Respecto a los pacientes que presentan una enfermedad hematológica, tienen mayor tendencia a desarrollar CEC y CEC de alto riesgo los pacientes con leucemia linfática crónica o linfoma linfocítico de célula pequeña<sup>70</sup>. La tasa de recurrencia del CEC es también mayor en pacientes

inmunodeprimidos, desarrollando el segundo CEC en los primeros 5 años tras el diagnóstico del primero hasta en el 66% de los casos<sup>34</sup>.

- Infección por el VPH. Como ya se ha explicado previamente, hay múltiples estudios que demuestran la relación del VPH, sobretodo el VPH- $\beta$ , con el CEC, cobrando especial importancia en pacientes inmunodeprimidos<sup>3,71</sup> ya que en inmunocompetentes los resultados son ambiguos –podría actuar como cofactor de las radiaciones UV, pero no está del todo demostrado-. Aun así, el VPH- $\beta$  no está considerado un factor pronóstico porque interviene en el desarrollo del CEC, no en su diseminación. Sí podría asociarse a un mayor riesgo los VPH- $\alpha$  asociados a los CEC de región genital, cabeza y cuello y regiones acras, porque alteran mecanismos reguladores como el p53 o el gen del retinoblastoma/p16<sup>71-72,73,74</sup>.

- Localización. Las áreas que muestran mayor incidencia de CEC metastásicos (hasta del 30%) son el pabellón auricular y el área no mucosa de los labios, por lo que a estas zonas se les considera “de alto riesgo”<sup>67,75</sup>. Otras localizaciones consideradas de riesgo intermedio son nariz y párpados, área perineal y genital, y partes acras (manos y pies)<sup>5,76</sup>. Aquellos que por localización drenan a la parótida también se les confiere un peor pronóstico, como son los de mejillas, sien, frente y cuero cabelludo. Hay que señalar que las zonas no fotoexpuestas como el

periné, región genital y las plantas presentan mayor tasa de metástasis que las zonas de exposición solar crónica<sup>77</sup>.

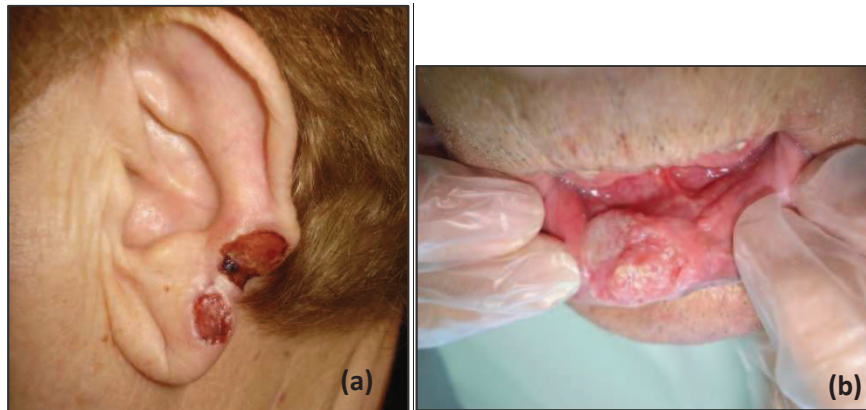


Figura 11. Imágenes clínicas de CEC en localizaciones consideradas de “alto riesgo”: pabellón auricular (a) y labio inferior (b)

- Expresión de ciertos genes tumorales y marcadores genéticos. Las mutaciones de los genes que expresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)<sup>77,78,79</sup> y en segundo lugar las mutaciones en el p16<sup>80,81,82,83</sup> y CK1B<sup>84</sup> se describen como las principales alteraciones moleculares en el CEC de alto riesgo<sup>50</sup>. Hay otras, como la sobreexpresión de genes como STAT-3, e-caderina, CD-44 y el Ets-1 que también se han relacionado con mayor agresividad del CEC, pero en menor medida<sup>3</sup>. No obstante, estas alteraciones moleculares no aparecen en todos los CEC



metastásicos, lo que apoyaría el origen multifactorial de este tipo de neoplasia maligna.

- Inadecuada extirpación del tumor. La persistencia tumoral tras encontrarnos márgenes quirúrgicos histológicamente afectados supone un factor de mal pronóstico ya que hasta el 50% de estos pacientes presentarán una reaparición del CEC, con riesgo incrementado de desarrollar metástasis<sup>85</sup> ya que se piensa que hay una progresión subclínica<sup>50</sup>. Por esta razón, todo CEC debe reintervenirse quirúrgicamente hasta la excisión completa del tumor y alcanzar márgenes libres de enfermedad. En el caso de pacientes que no puedan intervenir (por localización del tumor, comorbilidad del paciente, etc) la radioterapia debe ser la opción terapéutica de elección<sup>86</sup>.

A modo de resumen, los factores de alto riesgo asociados al CEC se englobarían en el siguiente cuadro:

- ✓ Tamaño mayor de 2 cm
- ✓ Profundidad mayor de 2 mm o Clark IV, V
- ✓ Invasión perineural y/o linfovascular
- ✓ Grado de diferenciación: pobremente diferenciados
- ✓ Subtipos histológicos: desmoplásico, adenoescamoso, CEC *de novo*
- ✓ Inmunosupresión del paciente
- ✓ Infección por VPH- $\beta$
- ✓ Localización en zonas de alto riesgo, lesiones inadecuadamente extirpadas o con tendencia a la recurrencia
- ✓ Expresión de determinados genes tumorales

### 1.8. ESTADIAJE DEL CEC. CLASIFICACIÓN SEGÚN LA AJCC Y EL NCCN.

En el 2010 la AJCC incluyó en la séptima edición de su manual el último estadiaje del carcinoma epidermoide cutáneo, tras realizar varias modificaciones importantes respecto a la edición anterior, con el objetivo de proporcionar una mejor aproximación pronóstica y por tanto, terapéutica<sup>49,87,88</sup>. Una modificación importante es que en esta edición separa el CEC del resto de CCNM, como el CBC y el carcinoma de células de Merkel. Respecto a las características tumorales, además del tamaño (mayor de 2 cm), se tienen en cuenta otros factores importantes como la profundidad de la lesión (superior a 2 mm), las estructuras en profundidad afectadas (nivel de Clark IV o superior), la localización en zonas de alto riesgo (pabellón auricular o mucosa labial) o el grado de diferenciación (pobremente diferenciados). Si un tumor cumple dos o más de los criterios de “alto riesgo” pasaría a formar parte de una T superior del que le correspondería por el tamaño, y por lo tanto, tendría un peor pronóstico (tabla 1). Los autores de esta séptima edición de la clasificación TNM de la AJCC excluyen además ciertas localizaciones específicas como los CEC de párpado (englobado dentro de los tumores oftalmológicos), y el de pene y vulva, por su distinto comportamiento biológico y la relación etiopatogénica clara con el VPH<sup>48</sup>.

No obstante, aunque con esta nueva edición se alcanza una mejor predicción del pronóstico, hay otros factores de alto riesgo ya comentados en líneas anteriores que conllevan una mayor tasa de recidiva y metástasis, y que no están incluidos, como la invasión linfovascular del tumor, la inmunosupresión del paciente, la existencia de lesiones previas en la zona y la aparición del tumor en otras localizaciones consideradas también de “alto riesgo” diferentes al labio y pabellón auricular<sup>48,50</sup>.

En última versión -2.2014- de la guía de práctica clínica del *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* consideran más factores de riesgo de recurrencia local o metástasis que en versiones anteriores y establecen que un paciente con CEC de alto riesgo es aquel que cumple al menos 3 de las características que ellos incluyen. A diferencia de la *AJCC*, el *NCCN* sí incluye otras variables como la ausencia de bordes bien delimitados, la recurrencia tumoral, la inmunosupresión, si la zona ha recibido previamente radioterapia o presentaba inflamación crónica previa, el rápido crecimiento tumoral, presencia de síntomas neurológicos, los tumores pobremente diferenciados, los subtipos acantolítico, adenoescamoso, o desmoplásicos, la profundidad mayor o igual a 2 mm o nivel IV-V de Clark, y la invasión perineural o linfovascular. En esta última versión de la guía del *NCCN* consideran que hay pacientes de “alto riesgo” que deben ser identificados para optimizar el

tratamiento del tumor, como son ciertos grupos de pacientes que presentan elevado riesgo de desarrollar múltiples cánceres epidermoides cutáneos y otros tumores que pueden tener un comportamiento muy agresivo, como los pacientes órgano-trasplantados y otros tipos de inmunosupresión (linfomas, consumo de drogas, infección por VIH, etc), los enfermos con Xeroderma Pigmentoso u otras genodermatosis con mayor incidencia de CEC, y la presencia de tres o más factores de riesgo de recurrencia o metástasis del tumor (ver tabla 5). En estos pacientes es de suma importancia el diagnóstico urgente y el tratamiento de la lesión cuanto antes.

*Tabla 1. Clasificación del tamaño tumoral (T) del carcinoma epidermoide cutáneo según la séptima edición de la AJCC*

TX	El tumor primario no se puede localizar
T0	No existe evidencia del tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor menor o igual a 2 en su diámetro de mayor extensión con menos de dos factores de riesgo*
T2	Tumor mayor de 2 cm en su diámetro de mayor extensión con o sin factores de riesgo*, o cualquier tamaño con 2 o más factores de riesgo*
T3	Invasión tumoral del maxilar, mandíbula, órbita o hueso temporal.
T4	Invasión tumoral ósea o invasión perineural en la base del cráneo

\*Factores de alto riesgo para el tumor primario incluyen: profundidad (más de 2 mm de grosor; nivel de Clark mayor o igual a IV); localización (pabellón auricular o labios); y diferenciación (pobremente diferenciado o indiferenciado)

*Tabla 2. Clasificación de la afectación nodal (N) del carcinoma epidermoide cutáneo según la séptima edición de la AJCC*

NX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser valorados
N0	No existen metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en un único ganglio linfático ipsilateral al tumor, de 3 cm o menos en su mayor dimensión
N2	Metástasis en un ganglio linfático ipsilateral al tumor, mayor de 3 cm en su diámetro mayor pero menor de 6 cm, o múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales que no excedan los 6 cm o múltiples ganglios bilaterales o contralaterales no mayores de 6 cm
N2a	Metástasis en un ganglio linfático ipsilateral al tumor, mayor de 3 cm en su diámetro mayor pero menor de 6 cm
N2b	Múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales que no excedan los 6 cm
N2c	Múltiples ganglios bilaterales o contralaterales que no excedan de 6 cm
N3	Metástasis en un ganglio linfático mayor de 6 cm en su diámetro mayor

*Tabla 3. Clasificación de las metástasis a distancia (M) del carcinoma epidermoide cutáneo según la séptima edición de la AJCC*

MX	Las metástasis a distancia no pueden ser valoradas
M0	No existen metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis a distancia

*Tabla 4. Estadíaje actual del carcinoma epidermoide cutáneo*

Estadio	T	N	M
0	In situ	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0 o N1	M0
	T1-T2	N1	M0
IV	T1-3	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
	T4	Cualquier N	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 5. Factores de riesgo de recurrencia local o metástasis del CEC según la versión 2.2014 del NCCN

Características Clínicas	Bajo Riesgo	Alto Riesgo
Localización/Tamaño <sup>1</sup>	Área L < 20 mm Área M < 10 mm Área H < 6 mm <sup>3</sup>	Área L ≥ 20 mm Área M ≥ 10 mm Área H ≥ 6 mm <sup>3</sup>
Bordes	Bien definidos	Mal definidos
Primario vs recurrente	Primario	Recurrente
Inmunosupresión	(-)	(+)
Zona de radioterapia/ proceso inflamatorio crónico	(-)	(+)
Crecimiento rápido	(-)	(+)
Síntomas neurológicos	(-)	(+)
<b>Patología</b>		
Grado de diferenciación	Bien/moderadamente diferenciados	Pobrementemente diferenciados
Subtipos acantolítico, adenoescamoso o desmoplásico	(-)	(+)
Profundidad <sup>2</sup> : grosor o nivel de Clark	< 2 mm o I, II, III	≥ 2 mm o IV, V
Afectación perineural o vascular	(-)	(+)

<sup>1</sup>Debe incluir el eritema perilesional.

<sup>2</sup>La medida del Breslow debe excluir la paraqueratosis/escama o costra y debe realizarse desde la base de la úlcera si es presente.

<sup>3</sup>La localización independiente del tamaño puede constituir alto riesgo en determinadas áreas.

Área H = "áreas de la máscara" de la zona facial (zona centrofacial, pápados, cejas, zona periorbital, nariz, labio -cutánea y bermellón-, mentón, mandíbula, piel/surco preauricular o postauricular, sien), genitales, manos y pies.

Área M = mejillas, frente, cuero cabelludo, cuello y región pretibial.

Área L = tronco y extremidades (excluyendo región pretibial, manos, pies, unidades ungueales y tobillos)



### 1.9. MANEJO DEL CEC.

#### Tratamiento quirúrgico del CEC

La mayoría de los CEC se resuelven con cirugía. Las técnicas tradicionales están muy amparadas por estudios antiguos, y los resultados de ensayos clínicos prospectivos a largo plazo con aplicación de nuevas técnicas son escasos. Tras la realización de una revisión de la literatura basada en la evidencia los mejores resultados fueron obtenidos con cirugía. Sin embargo, considerando la funcionalidad, el resultado cosmético y la preferencia del paciente, en ocasiones se puede optar por la radioterapia como primera opción.

El curetaje con electrocoagulación basado en la enucleación del tumor con raspado de la base tumoral y posterior cauterización eléctrica, aunque es una técnica rápida y coste-efectiva para lesiones superficiales, no permite analizar el margen. Las tasas de curación a los 5 años para CEC de bajo riesgo y superficiales son del 96%, pero las tasas de recurrencias son altas si se localizan en áreas de alto riesgo (21%) o en determinados subtipos histológicos (27%)<sup>89,90</sup>. Esta técnica no debería realizarse en zonas de pelo terminal (cuero cabelludo, barba) por el riesgo de diseminación tumoral a través del folículo piloso ni tampoco si durante el proceso de curetaje se

alcanza el tejido celular subcutáneo –en este caso debe cambiarse la técnica a una excisión quirúrgica completa-. Si la revisión de las biopsias tomadas en el momento del curetaje muestra cambios de alto riesgo se requeriría una terapia adicional. Por lo tanto, se concluye que esta técnica sólo debería aplicarse en tumores con apariencia clínica de bajo grado, y sólo si el dermatólogo tiene experiencia suficiente en su realización.

La escisión convencional seguida del estudio anatomopatológico postoperatorio de los márgenes es la técnica de elección para los CEC de bajo riesgo, considerando en varios estudios, como los de *Zitelli* y colaboradores, que el margen clínico libre de lesión debería ser de al menos 4 mm en los CEC inferiores a 2 cm<sup>91</sup>. Si el estudio posterior de la pieza muestra algún borde afecto por el tumor, se debe realizar reextirpación; si la zona es de bajo riesgo, se puede realizar de nuevo una excisión simple, si es de alto riesgo los expertos aconsejan microcirugía de Mohs o estudio intraoperatorio de la pieza congelada.

En cuanto a la técnica de cierre, se puede realizar con sutura directa o por segunda intención, pero no se aconseja realizar colgajos, transposiciones ni injertos salvo que se puede llevar a cabo un análisis patológico intraoperatorio de los márgenes antes del cierre.

Respecto a los CEC de alto riesgo se aconseja la realización de un estudio intraoperatorio de los márgenes, y si este procedimiento no puede llevarse a cabo, se realizaría una exéresis simple siempre con márgenes quirúrgicos libres mayores de 6 mm, aunque de momento no hay consenso en el límite exacto que debería establecerse.

La microcirugía de Mohs es la técnica quirúrgica preferida para el tratamiento de los CEC de alto riesgo o los que presentan localizaciones en zonas estéticamente importantes, donde el ahorro de la máxima cantidad de tejido sano es fundamental, ya que esta técnica permite el estudio intraoperatorio del 100% de los márgenes<sup>33,92,93,94</sup>. El estudio intraoperatorio completo circunferencial y del margen profundo de la pieza congelada es considerado la alternativa a la cirugía de Mohs cuando esta no se puede llevar a cabo.

#### Tratamiento con radioterapia (RT) del CEC

Es el tratamiento local de elección cuando el paciente presenta importantes comorbilidades que contraindican la cirugía o cuando por el tamaño o localización del tumor este es inoperable<sup>33,87,91,92,95</sup>. En la mayoría de estudios publicados la RT como primera opción de tratamiento presenta mayores tasas de recurrencia que la cirugía, cifrándolas alrededor del 10%<sup>96</sup>. La RT está contraindicada en aquellas enfermedades genéticas con mayor riesgo de

desarrollar cáncer cutáneo (p. ej. Xeroderma Pigmentoso) y enfermedades del tejido conectivo (lupus, esclerodermia).

El objetivo de la RT postoperatoria es reducir la tasa de recurrencia del CEC en pacientes de alto riesgo, sobre todo si hay factores de riesgo asociados; la mayoría de expertos coinciden en que el factor de riesgo más importante para la administración de RT adyuvante es la afectación por el tumor de troncos nerviosos mayores de 0.1 mm o la presencia de bordes quirúrgicos afectados por el tumor cuando la reextirpación no se puede llevar a cabo<sup>97,98</sup>.

#### Terapias superficiales

En este grupo se incluye en tratamiento tópico con 5-FU, imiquimod, terapia fotodinámica (TFD) o crioterapia, generalmente reservado sólo para los CEC in situ o enfermedad de Bowen<sup>99,100</sup>, o para los casos que son inoperables y es imposible la administración de RT por las características del paciente.

#### Afectación ganglionar

En los pacientes con CEC, la afectación nodal implica mayor riesgo de recurrencia y mortalidad, y generalmente tiene lugar en los casos de los CEC considerados de alto riesgo. Hay estudios que demuestran que la realización del ganglio centinela por cirujanos experimentados permite diagnosticar con

una fiabilidad aceptable y baja morbilidad la existencia de invasión locorregional; es por ello que estaría justificada su realización en los CEC considerados de alto riesgo<sup>93</sup>. De los CEC de cabeza y cuello con afectación ganglionar, un amplio porcentaje presentan afectación de la glándula parotídea<sup>101</sup> (hasta el 82% según algunos estudios<sup>102</sup>). Los datos publicados de manejo del CEC con afectación ganglionar se limitan a resultados individuales de centros de referencia, y en la mayoría de los casos coinciden que la linfadenectomía más RT adyuvante con o sin quimioterapia concurrente es generalmente el procedimiento de elección, ya que la RT adyuvante tras linfadenectomía ha demostrado presentar menores tasas de recurrencia locorregional y mortalidad, y mejores resultados en cuanto al tiempo libre de enfermedad que cuando se realiza sólo linfadenectomía<sup>103,104</sup>.

Según la versión 2.2014 de la guía de la *NCCN*, pacientes que presenten adenopatías palpables o sospechosas en las pruebas de imagen, se les debe realizar punción con aspiración con aguja fina (PAAF) o biopsia-trucut de la/las adenopatías sospechosas, y si se confirma la infiltración tumoral, realizar linfadenectomía locorregional y posteriormente proceder al tratamiento con RT si se trata de un CEC localizado en cabeza o cuello, (excepto si hay sólo una adenopatía < 3 cm sin rotura capsular, donde sería suficiente con la linfadenectomía), asociando quimioterapia en función del número de ganglios

afectados o si existe extensión extracapsular. La RT adyuvante también está indicada si se han resecado múltiples ganglios positivos en tronco o extremidades, o existe afectación extracapsular. En los casos que no se pueda realizar de forma completa la resección de todos los ganglios afectados, la RT asociada a quimioterapia es el tratamiento de elección.

#### Recurrencia y enfermedad metastásica

En los casos de recurrencia del tumor, los algoritmos a seguir según la *NCCN* son los mismos que para la lesión primaria, salvo que sea una recurrencia regional (figura 12), un CEC de alto riesgo o se desarrolle una afectación a distancia, donde se debe realizar un abordaje multidisciplinar.



Figura 12. Imagen clínica de metástasis locorregional retroauricular de CEC invasivo previo en pabellón auricular

Actualmente no existen guías ni recomendaciones bien establecidas para el tratamiento del CEC metastásico. Los agentes comúnmente empleados en estos casos han sido la bleomicina, el cisplatino, el carboplatino, interferón, taxanos, el 5-fluorouracilo y el inhibidor del factor de crecimiento epidérmico, el cetuximab<sup>51,105</sup>, presentando este último menos toxicidad que el cisplatino, característica importante si consideramos que la edad de estos pacientes suele superar los 70 años. En caso de pacientes trasplantados inmunodeprimidos, se debe considerar reducir la dosis de inmunosupresores y si es posible minimizar la dosis de inhibidores de la calcineurina y antimetabolitos a favor de los inhibidores mTOR.

#### Seguimiento y Prevención del CEC

El seguimiento de los pacientes que han presentado un CEC debe individualizarse según los factores de riesgo asociados, teniendo en cuenta que el 70-80% de las recurrencias tienen lugar durante los dos años posteriores a la cirugía. No existen protocolos bien establecidos pero la *NCCN* considera que los pacientes con CEC localizado deben controlarse cada 3-6 meses los dos primeros años, cada 6-12 meses el tercero y posteriormente una evaluación clínica anual. En el caso de afectación loco-regional, cada 1-3 meses el primer año, cada 2-4 meses el segundo, cada 4-6 meses el tercer año y posteriormente cada 6-12 meses.

En cuanto a la prevención de recurrencias, se debe insistir en la fotoprotección como medida más importante, evitar aquellas situaciones que actúen como factores de riesgo para la aparición y progresión del CEC (contacto con carcinógenos, consumo de tabaco, etc), así como explicar al paciente que se realice autoexámenes de rutina. El clínico, en los controles periódicos de estos pacientes, debe tratar enérgicamente todas las lesiones precursoras del CEC, considerando entre otras las QA, la enfermedad de Bowen y la existencia de lesiones cutáneas crónicas.



## 2. LOS TRASTORNOS RESPIRATORIOS DEL SUEÑO (TRS).

### 2.1. DEFINICIÓN DE LOS TRS.

El sueño es un ciclo fisiológico necesario para un desarrollo psicológico y funcional normal. De hecho, una alteración de dicho ciclo implica trastornos en las funciones de las actividades cotidianas durante el día.

Alrededor de un 30% de la población general presenta síntomas relacionados con trastornos del sueño. Una de las alteraciones que más afectan al sueño y más consecuencias desencadena considerando datos de morbi-mortalidad es el síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS). Esta entidad se define en el Documento Nacional de Consenso de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)<sup>106</sup> como “un cuadro de somnolencia excesiva, trastornos cognitivos-conductuales, respiratorios, cardíacos, metabólicos o inflamatorios secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior (VAS) durante el sueño”.

Los diferentes subtipos de acontecimientos respiratorios que engloba, y que se determinan con polisomnografía (PSG), son los siguientes:

a) apnea obstructiva o ausencia de flujo nasobucal > de 10 segundos, existiendo movimientos toraco-abdominales.

b) apnea central o ausencia de flujo nasobucal > de 10 segundos no existiendo movimientos toraco-abdominales.

c) hipopnea obstructiva o reducción discernible del flujo nasobucal (en más del 50%) seguida por un despertar transitorio o por una desaturación de oxígeno (mayor al 3%).

d) esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares (ERAM) o períodos cortos de obstrucción de la VAS en los que el flujo nasobucal no se reduce de modo notorio pero que determinan la aparición de un microdespertar.

La suma de apneas e hipopneas dividida por el de horas de sueño se conoce como el índice de apnea-hipopnea (IAH). Si se consideran además los ERAM, éste cambia su denominación a índice de alteraciones respiratorias (IAR). Un IAH o IAR superior a 5 se considera anormal. La existencia de SAHS se confirma cuando un IAH > 5 coincide con la presencia de síntomas relacionados con la enfermedad, que quedan recogidos en la tabla 6.

Tabla 6. Síntomas más frecuentes asociados al SAHS

Nocturnos	Diurnos
Ronquidos	Excesiva somnolencia
Apneas observadas	Sensación de sueño no reparador
Movimientos anormales	Irritabilidad
Episodios de asfixia nocturnos	Cefalea matutina
Despertares frecuentes	Cansancio crónico
Nicturia	Apatía, Depresión
Insomnio, Pesadillas	Pérdida de memoria
Reflujo gastroesofágico	Dificultad de concentración
Diaforesis	Disminución de la libido

## 2.2. DIAGNÓSTICO DE LOS TRS.

El método diagnóstico para determinar los trastornos respiratorios del sueño en un paciente con la sospecha clínica fundada en los síntomas guía de ronquido, pausas de apnea e hipersomnias es la polisomnografía (PSG), considerada como la prueba patrón. No obstante, dada la alta prevalencia de estos trastornos, y que la PSG se trata de un método costoso, laborioso y que requiere de una infraestructura específica y un personal entrenado, se suelen utilizar registros menos complejos (poligrafía respiratoria, oximetría nocturna) que aumentan la disponibilidad diagnóstica<sup>107, 108, 109</sup>. Estos métodos diagnósticos más sencillos están cobrando cada vez más protagonismo en la práctica clínica, pero sólo la poligrafía respiratoria está aceptada como técnica diagnóstica por las normativas de la Sociedad Española de Neumología y

Cirugía Torácica (SEPAR)<sup>108,109</sup> y de la *American Sleep Disorders Association* (ASDA)<sup>107</sup>, cuyo objetivo es disminuir las listas de espera y la presión asistencial que pesa sobre las unidades de sueño. Se acepta que la poligrafía permitiría atender a un porcentaje elevado de los casos, dejando reservada la PSG convencional para aquellos pacientes con diagnósticos más dudosos, o en los que puedan existir otras comorbilidades que requieran monitorización de variables neurofisiológicas.

En la poligrafía respiratoria se deben registrar el esfuerzo respiratorio mediante los movimientos toracoabdominales, el flujo aéreo, la saturación arterial de oxígeno y el pulso cardíaco o electrocardiograma, los ronquidos, la posición, los movimientos del paciente y las horas de registro en cama para determinar el IAH, en lugar de las horas de sueño (mediante EEG) cuyas variables no pueden recogerse en la PGR.

### 2.3. FACTORES DE RIESGO, PREVALENCIA Y CLASIFICACIÓN.

Los TRS, entre ellos el SAHS, ocasionan un importante problema de salud pública, no sólo por su elevada prevalencia en la población general, sino también por los importantes efectos sobre la salud que ocasiona a largo plazo, como son el deterioro de la calidad de vida, la hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, accidentes de tráfico, deterioro cognitivo y exceso de mortalidad<sup>110,111,112,113</sup>.

En España entre el 3 y el 6% de la población tiene un SAHS sintomático; en cuanto a los factores de riesgo, la edad, el sexo masculino y el índice de masa corporal (IMC) son los más importantes<sup>110</sup>. El SAHS se incrementa con la edad, llegando a triplicarse en los ancianos comparados con las edades medias, aunque los datos de prevalencia son muy variables (entre el 7-20%, llegando al 55% según algunos estudios publicados)<sup>114,115,116</sup>. La relación hombre/mujer en edades medias es de 2-3/1, tendiendo a igualarse a partir de la menopausia.

Existen determinados hábitos que agravan los TRS, como son el consumo de alcohol y tabaco, la toma de sedantes e hipnóticos, y la posición en decúbito supino.

Con respecto a la clasificación por gravedad del SAHS, se establecen tres niveles<sup>106,107</sup>:

- Leve: cuando el IAH se sitúa entre 5 y 14.9.
- Moderado: si el IAH está entre el 15 y el 29.9.
- Grave: cuando el IAH es igual o mayor de 30.

Desde el punto de vista fisiopatológico, las apneas/hipopneas producen una hipoxia intermitente en el paciente durante su período de sueño, siendo este fenómeno de gran importancia en el desarrollo de los eventos cardiovasculares, cognitivos y metabólicos que se asocian al SAHS. Además, y en concordancia con el tema que nos ocupa, es precisamente esta hipoxia intermitente la que ha demostrado facilitar la progresión tumoral *in vitro* y en estudios animales<sup>117</sup>.

#### 2.4. TRATAMIENTO DE LOS TRS.

En estos pacientes es fundamental controlar los factores de riesgo que agraven su enfermedad, como la falta de higiene del sueño, la obesidad, ya que una reducción significativa de peso disminuye entre el 5 y el 10% del número de TRS, el cese del hábito tabáquico, la posición en decúbito supino, la congestión nasal y el tratamiento de las enfermedades concomitantes.

El tratamiento más efectivo es la aplicación de presión continua en la vía aérea (en inglés, *continuous positive airway pressure* o CPAP), que consiste en la aplicación de presión de aire continua (entre 4-20 cmH<sub>2</sub>O, particular para cada paciente) mediante una mascarilla nasal que se propaga por la vía aérea evitando que esta se colapse durante el sueño. Su efecto es rápido y eficaz, mejorando la sintomatología asociada al SAHS (hipersomnias diurnas, ronquidos, despertares nocturnos, etc) y la calidad de vida de estos pacientes. Hay evidencias de que el tratamiento con CPAP mejora las cifras de tensión arterial en pacientes hipertensos y a largo plazo disminuir la morbi-mortalidad cardiovascular<sup>112</sup>.

Las indicaciones de la CPAP, según el Documento Nacional de Consenso de la SEPAR<sup>106</sup> y la normativa de la Guía ASDA<sup>118</sup>, se basan tanto en el número de los TRS aparecidos (IAH), como en la clínica secundaria del paciente:

- Si presentan un número elevado de TRS (IAH > 30) y clínica secundaria o enfermedad cardio/cerebrovascular o insuficiencia respiratoria debe indicarse CPAP.

-Si presentan TRS (IAH > 30) pero no síntomas clínicos asociados o comorbilidades, no hay un consenso en cuánto a la indicación de CPAP, aunque parece ser que los TRS son por sí mismos factores de riesgo cardiovascular independientes.

- En los pacientes con IAH entre 5-30 pero con sintomatología clara de SAHS, una vez excluidas otras posibles causas, debe individualizarse el tratamiento con CPAP.

-En los pacientes con IAH entre 5-30 sin clínica secundaria clara ni factores de riesgo cardiovasculares no se aconseja tratamiento con CPAP pero sí medidas higiénico-dietéticas y control clínico. No obstante, hay un intenso debate respecto a las medidas a tomar en los pacientes con IAH>15-20 sin síntomas asociados.



### 3. HIPOXIA INTERMITENTE Y CÁNCER.

Recientes publicaciones han mostrado que la hipoxia intermitente similar a la que encontramos en el síndrome de apnea e hipopnea del sueño (SAHS) parece estar implicada en el desarrollo, progresión y crecimiento de tumores en modelos animales y en humanos.

Uno de los primeros estudios relacionados con este tema fue realizado en 2007 en Carolina del Norte, por *Mark W. Dewhirst*<sup>119</sup>, donde se demostró que la sobreexpresión del factor inducible por la hipoxia (en inglés *hipoxia inducible factor* o HIF-1) era mayor en la hipoxia intermitente comparada con la hipoxia crónica; además, esta hipoxia intermitente podría influenciar en la eficacia de la radioterapia en las células tumorales por afectar al crecimiento y la supervivencia de las células endoteliales. Así mismo, la progresión tumoral podría ser también facilitada por factores de crecimiento producidos sistémicamente por la hipoxia, que llegarían a través del torrente sanguíneo hasta las células tumorales. Esta vía de estimulación podría ser de especial relevancia en pacientes con SAHS que expresaran un incremento de estos factores pro-angiogénicos en sangre periférica.

*Almedros et al* en 2012, publicó los resultados de un estudio realizado en ratones<sup>120</sup> a los que se les inyectaron subcutáneamente células de melanoma,

en los que se comprobó que aquellos que fueron sometidos a una hipoxia intermitente similar a la que presentan los pacientes con síndrome de apnea del sueño presentaban una progresión tumoral más rápida (mayor necrosis y vascularización), doblaron el tamaño tumoral y presentaron más metástasis que los que no fueron sometidos a dicha hipoxia. La explicación a este fenómeno la fundamentaron en la sobreexpresión del HIF-1, originada por “triggers” que activarían la sobreproducción de mediadores proangiogénicos, como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF).

En otro estudio llevado a cabo por *Martínez-García et al* en 2012<sup>121</sup>, controlado, analizando una cohorte de 8.961 pacientes diagnosticados de síndrome de apnea del sueño moderado o grave durante 5 años, encontraron que esta enfermedad se relacionaba con un aumento en la incidencia de cáncer, pero que esta asociación desaparecía cuando estos resultados se ajustaban por edad, sexo e índice de masa corporal. Además, la incidencia de cáncer no estaba asociada con la gravedad del SAHS. Concluyeron por tanto que eran necesarios más estudios para poder concretar esta relación.

*F. Javier Nieto et al*, en 2012, publicaron los resultados de la cohorte de sueño de Wisconsin<sup>122</sup>, donde estudiaron durante 22 años a 1.520 pacientes diagnosticados de SAHS. Demostraron que había una mayor mortalidad atribuida al cáncer, que era dosis dependiente (a mayor gravedad del SAHS,

más mortalidad, que llegaba a quintuplicarse en los más graves), y que sobretodo esta relación existía en los pacientes no obesos y sin hipersomnia diurna. Sin embargo, no pudieron establecer con qué tipo de cáncer era más frecuente encontrar esta asociación añadiendo que eran necesarios más estudios futuros destinados a concretar este aspecto.

En el 2013, *F. Campos Rodríguez et al*<sup>123</sup> publicaron los resultados de una cohorte multicéntrica de varios hospitales españoles relacionando el SAHS con la incidencia de cáncer. Fueron en total 4.900 pacientes estudiados retrospectivamente durante el período de 2003 a 2005, en los que consideraron el IAH y el TC90 (o porcentaje del tiempo de registro con una saturación de oxígeno inferior al 90%) como marcadores de gravedad del SAHS, encontrando una relación estadísticamente significativa entre ambos marcadores y la incidencia de cáncer, que además aumentaba conforme la gravedad del SAHS, demostrando esta asociación sobre todo en pacientes menores de 65 años. Por lo tanto concluyeron remarcando la intensa relación entre mortalidad por cáncer y gravedad del SAHS, pero insistiendo nuevamente en la necesidad de más estudios prospectivos que determinen qué subtipos de cáncer son los que se asocian.

En este último año *Marshall N. S. et al*<sup>124</sup> han publicado los resultados de una cohorte de 397 pacientes de Busselton, Australia, a los que se les realizó

estudio del sueño en 1990 para diagnosticar el SAHS, y posteriormente estudiaron de forma retrospectiva las muertes e ingresos hospitalarios por todas las causas durante los 20 años siguientes, concluyendo que el SAHS moderado a severo es un factor de riesgo independiente asociado a la muerte por todas las causas, infarto agudo de miocardio, incidencia de cáncer y mortalidad por cáncer.

*M. A. Martínez García et al* en 2014<sup>125</sup> publican los resultados de un estudio multicéntrico español de un total de 56 pacientes diagnosticados de melanoma a los que se les realizó estudio del sueño. En este trabajo se relacionaron los factores de agresividad del tumor con las variables oximétricas del paciente, mostrando que la frecuencia y gravedad de los trastornos del sueño estaban independientemente asociadas a factores de mal pronóstico del melanoma (tasa de crecimiento, índice mitótico y la ulceración).

Recientemente *Jing Z.* y colaboradores, de forma experimental, han demostrado otras vías de tumorigénesis en la hipoxia intermitente relacionadas con la disregulación en la síntesis de factores como el *brain derived neutrophic factor* (BDNF), cuya disminución en plasma en ratas a las que se les ha sometido a una hipoxia intermitente interacciona con la vía supresora del p53<sup>126</sup>.

Con todo ello, aunque ya se ha establecido tanto a nivel experimental como clínico la posible relación que la hipoxia intermitente tiene con el desarrollo y la progresión tumoral, son necesarios estudios prospectivos que determinen bien esta asociación, así como establecer la naturaleza de los tumores que podrían verse influenciados<sup>127,128</sup>.

Si realmente los TRS o la hipoxia intermitente (en pacientes que tengan unos parámetros en la PGR alterados aunque no tengan sintomatología de SAHS) es un factor de riesgo independiente para el cáncer o la mortalidad por cáncer, este hallazgo podría tener una enorme importancia para la salud pública, dada la elevada prevalencia del SAHS.

De hecho, se postula si nuevos inhibidores del HIF-1 y/o del VEGF podrían servir de ayuda en el arsenal terapéutico que tenemos hoy en día contra los distintos tipos de cáncer. Así mismo, permanecen en el tintero otras cuestiones como la relación de la hipoxia intermitente con la resistencia tumoral a los distintos tratamientos, tanto quimio como radioterapia.

Es por ello que consideramos importante la realización de estudios, como es el nuestro, que ayuden a aclarar esta posible asociación entre hipoxia intermitente y desarrollo/progresión tumoral, en este caso del carcinoma epidermoide cutáneo, más aún cuando sabemos que ambas enfermedades

son muy prevalentes en la población general y ocasionan un problema de salud pública importante.

## *Hipótesis y Objetivos*





## 1. HIPÓTESIS.

La hipótesis principal del estudio es que puede existir una relación entre el síndrome de apnea e hipopnea del sueño (SAHS) y el desarrollo de carcinoma epidermoide cutáneo (CEC) y/o su variante de alto riesgo (CECAR).

## 2. OBJETIVOS.

### Principal

Determinar si la hipoxia intermitente como sustrato fisiopatológico principal del SAHS puede intervenir en el desarrollo del carcinoma epidermoide cutáneo y/o en sus formas de presentación con peor pronóstico (carcinoma epidermoide de alto riesgo).

### Secundarios

- 1) Determinar la prevalencia de trastornos respiratorios del sueño, concretamente de síndrome de apnea e hipopnea del sueño, en nuestra población con carcinoma epidermoide cutáneo.
- 2) Determinar las características del carcinoma epidermoide cutáneo en la muestra poblacional estudiada, que representa el área Doctor Peset de la Comunidad Valenciana.

- 3) Definir la variante “alto riesgo” y qué factores determinan su desarrollo.

## *Material y Método*



## 1. MATERIAL.

### 1.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y MUESTREO.

Se ha llevado a cabo un estudio con diseño observacional en el que se ha realizado un análisis de la información, concretamente un caso-control anidado.

Ante la falta de datos epidemiológicos que asocien estas dos patologías (prevalencia de SAHS en pacientes con CEC), se planteó un muestreo no probabilístico, concretamente un muestreo consecutivo, consistente en elegir a cada paciente que cumpla con los criterios de selección dentro del intervalo temporal que nos marcamos para llevar a cabo la inclusión de pacientes, que era desde junio de 2012 a junio de 2014, exceptuando los meses comprendidos entre mayo y octubre de 2013, ambos inclusive; en total, 18 meses.

Para el cálculo del tamaño muestral, de acuerdo con la experiencia del servicio de dermatología del Hospital Doctor Peset, fue de al menos 115 pacientes atendidos en estos 18 meses con diagnóstico de CEC, considerando un porcentaje de pérdidas aproximado de un 20%.

El Comité de Ética del Hospital Universitario Doctor Peset, tras valoración del proyecto, autorizó su realización en julio de 2012. El reclutamiento de los pacientes se ha realizado en el Servicio de Dermatología de dicho centro.

El estudio, al tratarse de un diseño observacional, implica que los pacientes han sido atendidos según protocolo convencional: tratamiento quirúrgico por el Servicio de Dermatología del H. U. Doctor Peset o bien tras ser presentados en el comité de tumores (compuesto por tres dermatólogos, un anatomopatólogo y un radioterapeuta) se han remitido al centro de referencia correspondiente, en los casos que por localización o irresecabilidad precisaran microcirugía de Mohs o tratamiento con radio o quimioterapia.

#### *1.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.*

En primer lugar se han incluido pacientes con diagnóstico de carcinoma epidermoide cutáneo (CEC) con criterios clínicos y anatomopatológicos.

En segundo lugar, todos fueron pacientes atendidos en el Departamento de Salud Valencia - Doctor Peset, de la Comunidad Valenciana, que presenta un área poblacional en el momento del estudio de unos 379.000 habitantes.

En tercer lugar se han incluido aquellos pacientes mayores de 18 años de edad que aceptaron participar en este estudio, firmaron el consentimiento informado (ver anexo 1) y cumplieron los criterios anteriormente

mencionados, siendo diagnosticados de carcinoma epidermoide cutáneo mediante biopsia-exeresis diagnóstica.

### *1.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.*

- Se han excluido aquellos pacientes que, aunque fueron diagnosticados de carcinoma epidermoide, tenían antecedentes de SAHS en tratamiento, ya que, al estar tratados, supondrían un sesgo de información respecto a la hipótesis de trabajo.
- Rechazaron firmar el consentimiento informado.
- Fallecieron antes del tratamiento tumoral o de poder determinar si presentaban SAHS.
- Pacientes diagnosticados o con sospecha clínica de cualquier síndrome genético relacionado con el desarrollo de neoplasias cutáneas.
- Si se ha producido una recogida de las muestras de forma inadecuada o no válida para su procesamiento.

### *1.4. INFORMACIÓN RECOGIDA.*

A partir de la historia clínica previa y de la entrevista con el paciente durante la visita de inicio, se recogieron las siguientes variables (ver también anexo 2):

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Características demográficas: sexo, edad.

Antecedentes personales:

- Fotoexposición. Debido a dificultad de medición de esta variable, hemos considerado los años aproximados de fotoexposición tanto ocupacional como recreacional, creando 3 grupos en función de la intensidad de la misma:
  - Leve: fotoexposición ocasional sobretodo recreacional, no mantenida.
  - Moderada: fotoexposición ocupacional inferior a 15 años o recreacional de menos de tres horas diarias principalmente estival.
  - Intensa: fotoexposición diaria ocupacional mayor a 15 años o recreacional estival mayor de tres horas al día o recreacional mantenida.
- Fototipo por escala Fitzpatrick, que se determina por el color base de la piel y la respuesta a la exposición solar:
  - I, blanco pálido, no se broncea, se quema fácilmente.
  - II, blanco, se broncea con dificultad, se quema fácilmente.



- III, blanco, se broncea fácilmente pero puede quemarse al principio.
  - IV, marrón claro u oliva, se broncea fácilmente, en pocas ocasiones presenta quemaduras solares.
  - V, marrón, se broncea fácilmente, generalmente no se quema.
  - VI, negro, se vuelve más oscuro.
- Antecedentes oncológicos familiares.
  - Tabaquismo (años/paquete).
  - Consumo de alcohol (unidades/día).
  - Consumo de fármacos (nº y tipo).
  - Patología respiratoria concomitante como enfermedades crónicas, clasificada en: EPOC, asma, enfermedad intersticial, hipertensión pulmonar, neoplasia pulmonar.
  - Otras comorbilidades: dislipemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía, enfermedad vascular cerebral, cáncer, insuficiencia renal crónica, enfermedades inflamatorias (enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, etc), trasplantados, enfermedad vascular periférica, infección crónica (VIH, VHB, VHC, etc), trastornos hematológicos (leucemias, anemias, síndromes mielodisplásicos, etc).

- Existencia de lesiones dermatológicas premalignas: queratosis actínicas, carcinoma epidermoide “in situ”, carcinomas basocelulares, etc.
- Inmunosupresión: primaria o secundaria.
- Contacto con carcinógenos: arsénico, productos alquitranados, radiaciones ionizantes.
- Lesiones cutáneas previas en la misma zona de localización del tumor actual: úlceras crónicas, cicatrices por quemadura, infección por VPH, CCN, queratosis actínicas.

VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS:

- Índice de masa corporal (Kg/m<sup>2</sup>).
- Perímetro cervical medio (cm).

#### *FUNCIÓN RESPIRATORIA*

Se recogieron unas variables clínicas relacionadas con los trastornos respiratorios del sueño, no atribuibles a otras comorbilidades del paciente, que son:

- Somnolencia, medida por la escala de Epworth<sup>129</sup> en su versión validada para el idioma castellano.

- Nicturia  $\geq 2$  episodios/noche.
- Cefalea, sobretodo matutina.
- Existencia de apneas constatadas.
- Deterioro cognitivo.
- Ronquidos/apneas referidas.

Y las variables que se recogen tras la realización de la poligrafía respiratoria (ver anexo 3), cuya realización está explicada más adelante (apartado 2.2):

- Saturación arterial de  $O_2$ (SaO<sub>2</sub>) basal de oxígeno o niveles basales de la saturación arterial de oxígeno antes de dormir.
- SaO<sub>2</sub> media.
- SaO<sub>2</sub> mínima o menor nivel de la saturación arterial de oxígeno. obtenido en el registro.
- TC90 o porcentaje del tiempo de registro con una SaO<sub>2</sub> < 90%.
- Índice de apneas-hipopneas (IAH) o número total de apneas e hipopneas / hora de sueño.
- Índice de desaturaciones o número de desaturaciones / hora de sueño, medido a través del ODI 4% o desaturaciones mayores del 4% durante la prueba.

### TUMORALES

Algunos de estos parámetros han sido determinados por el estudio anatómico-patológico tras la exéresis del tumor (ver anexo 4):

- Tamaño tumoral (cm).
- Localización, considerando áreas de alto riesgo.
- Tiempo de evolución (meses).
- Tasa de crecimiento (TC) ( $\text{mm} \cdot \text{sem}^{-1}$ ), que se calculó con la siguiente forma:  **$\text{TC (mm} \cdot \text{sem}^{-1}) = \text{ET (mm)} / \text{T2-T1 (semanas)}$** 
  - ET: espesor tumoral o Breslow, medido en mm
  - T1: momento en que el paciente se nota la lesión
  - T2: momento en que se extirpa la lesión
- Profundidad tumoral (expresada en niveles de Clark y Breslow en mm).
- Presencia o no de invasión perineural o linfovascular.
- Diferenciación celular: bien diferenciado, moderadamente diferenciado, pobremente diferenciado
- Presencia o no de mitosis, necrosis o neovascularización.
- Subtipo histológico.
- Asociación en el tejido peritumoral: elastosis solar, carcinoma epidermoide in situ, cicatriz, queratosis actínica.

- Márgenes laterales y profundos libres de tumor tras la extirpación (mm).

#### LABORATORIO

- Niveles de *vascular endothelial growth factor* o VEGF en sangre periférica
- Determinación bioquímica de: hemograma, recuento leucocitario y plaquetario, GOT, GPT, GGT, LDL, VLDL, HDL, PCR ultrasensible, creatinina, urea, glucosa, insulina.

## 2. MÉTODO.

### 2.1. INCLUSIÓN DE LOS PACIENTES.

A todos los pacientes se les ha realizado una anamnesis completa donde se han recogido todas las variables clínicas incluyendo antecedentes personales y variables antropométricas (ver anexo 2).

Así mismo, se les realizó unas preguntas relacionadas con la higiene del sueño (ronquidos, cansancio excesivo, cefalea...), y se les aplicó el test de Epworth<sup>129</sup>,

una escala que determina el nivel de somnolencia en distintas situaciones cotidianas a través de una serie de preguntas (ver anexo 5).

A todos los pacientes incluidos, independientemente de que existiera o no sospecha clínica de trastorno del sueño, se les ha solicitado una poligrafía respiratoria por parte del Servicio de Neumología del H. U. Doctor Peset, y ha sido la empresa Gasmedi® la que se ha encargado de su realización en el domicilio del paciente (ver apartado 2.2). Los resultados posteriormente fueron remitidos de nuevo al servicio de neumología, y tras su revisión y validación, nos fueron facilitados para su posterior inclusión en este estudio (ver anexo 3, ejemplo de resultados de poligrafía respiratoria). Todos los pacientes recibieron carta a su domicilio informándoles del resultado de la poligrafía respiratoria, y en el caso de pacientes con parámetros alterados que indicaran la posible existencia de un TRS, se les ha citado en consultas externas de neumología donde se ha realizado la confirmación o no de su patología, instaurando tratamiento (medidas higiénicas, CPAP) en los casos que así lo han requerido.

En cuanto a los tumores extirpados, se ha realizado su estudio anatómico-patológico tras su procesamiento habitual: primeramente se fijaron en formol nada más realizar la exéresis, se etiquetaron con la identificación del paciente, y se transportaron al servicio de anatomía patológica, donde se registraron.

Inicialmente el patólogo ha estudiado macroscópicamente la pieza, donde ha informado del tamaño, morfología, orientación, y otros datos recogidos en el protocolo (ver anexo 4). A continuación las piezas fueron procesadas: primeramente se incluyeron en parafina y se realizaron los cortes con el micrótopo (4-5 micras); luego, estas láminas fueron desparafinadas con calor y teñidas mediante la técnica de hematoxilina-eosina, y por último el patólogo realizó su estudio microscópico. Para ello, en todos los casos se ha aplicado el protocolo adaptado para el examen del carcinoma epidermoide cutáneo propuesto por la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* en la séptima edición de su manual<sup>87</sup> (ver anexo 4).

Además, en todos estos pacientes se ha realizado una determinación de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en sangre periférica (ver apartado 2.3).

En base a las características tumorales, se ha definido como **carcinoma epidermoide de peor pronóstico o de alto riesgo** aquel que ha cumplido con los criterios establecidos por la *AJCC* en la séptima edición de su manual, es decir, tamaño > 2 cm y/o al menos dos de las siguientes características: localización en zonas de alto riesgo (pabellones auriculares o labios), profundidad > 2mm o Clark  $\geq$  4, y diferenciación (tumores pobremente diferenciados).

## 2.2. REALIZACIÓN DE LA POLIGRAFÍA RESPIRATORIA DOMICILIARIA.

A todos los pacientes seleccionados se les realizó una poligrafía respiratoria nocturna domiciliaria. Es un procedimiento sencillo que nos permite diagnosticar posibles pacientes con SAHS. El registro se realizó mediante dos tipos de polígrafos: *Embletta Gold Polygraphy (PG) system*<sup>®</sup> y el *Sistema polisomnográfico computerizado Alice*<sup>®</sup>.

Su ejecución en el domicilio del paciente conlleva una serie de ventajas como es la realización en la propia cama del paciente, un ambiente tranquilo, evitando modificaciones del horario habitual, estancias hospitalarias y las molestias y ruidos propios de un centro hospitalario.

Un técnico de la empresa Gasmédi<sup>®</sup> se desplaza la tarde previa del estudio al domicilio del paciente explicándole previamente el procedimiento que se le va a realizar. Posteriormente deja todo preparado para su correcto funcionamiento durante la noche.

A la mañana siguiente el técnico recogerá el polígrafo en el domicilio del paciente y posteriormente envían los resultados al servicio de neumología del hospital Doctor Peset, donde se analizan los resultados del registro. Tras ello, y según la clínica acompañante se establece el diagnóstico y la gravedad del SAHS.



El polígrafo mide una serie de parámetros respiratorios, cardiacos y oximétricos sin analizar variables neurofisiológicas, a diferencia de la polisomnografía.

Las variables analizadas son: posición del paciente, sensor de flujo oronasal, movimientos torácicos, movimientos abdominales, sensor de ronquido y pulsioximetría.



a) Banda torácica



b) Sensor ronquido



c) Sensor flujo oronasal

Figura 13. Sensores PGR: a) banda torácica, b) sensor ronquido y c) sensor flujo oronasal

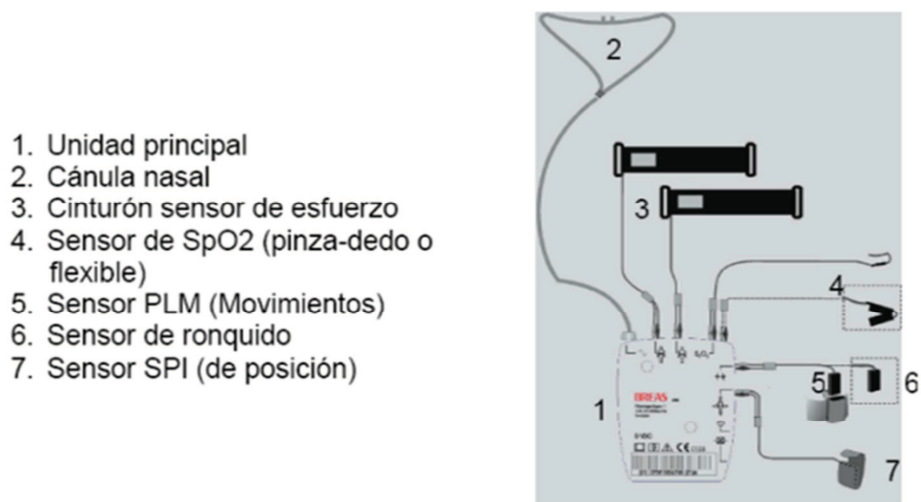


Figura 14. Canales del polígrafo

Criterios de análisis del polígrafo respiratorio:

- ✓ Detección de la posición corporal: Los cambios de posición que duren menos de 5.0 segundos (s) no se consideran válidos.
- ✓ Detección de desaturación: Se detecta un evento de desaturación de oxígeno cuando la saturación de oxígeno ha caído al menos 3.0%. La inclinación de la caída debía ser de entre 0.1% y 3.0% por segundo. No se permitió que la caída durase más de 120 segundos. La meseta antes de la subida debía ser menor de 20 segundos y la inclinación de la subida debía ser mayor que 0.5 % por segundo. Todos los eventos

de desaturación por debajo de 50.0% o con una pendiente de más de 3% /seg. , se excluyeron como artefactos.

- ✓ Detección de Apnea: Se detectó un evento de apnea del sueño cuando un intervalo de 10.0 segundos de la señal cayó por debajo del 80.0% de la amplitud de referencia. La amplitud de referencia se ha calculado como el valor medio de las amplitudes pico encontradas en un período de más de 3 ciclos respiratorios antes del evento.
- ✓ Detección de Hipopnea: Se detectó un evento de hipopnea cuando un intervalo de 10.0 segundo de la señal cayó por debajo del 50.0% de la amplitud de referencia. La amplitud de referencia se ha calculado como el valor medio de las amplitudes pico encontradas en un período de más de 3 ciclos respiratorios antes del evento. Para clasificar una hipopnea, debe producirse un evento de desaturación en los primeros 30.0 segundos tras el inicio de la hipopnea.
- ✓ Detección parada de esfuerzo respiratorio: Se detecta una parada del esfuerzo respiratorio donde se encontraron ambas bandas paradas:
  - Método abdomen: Se detectó una parada del esfuerzo respiratorio cuando la amplitud de la señal de un intervalo de más 10 segundo cayó 66% por debajo de la amplitud de referencia. La amplitud de referencia se calculó como el valor

medio de las amplitudes encontradas en un período de más de 3 ciclos respiratorios antes del evento.

- Método tórax: Se detectó una parada del esfuerzo respiratorio cuando la amplitud de la señal de un intervalo de 10 segundos cayó 66% por debajo de la amplitud de referencia. La amplitud de referencia se calculó como el valor medio de las amplitudes encontradas en un período de más de 3 ciclos respiratorios antes del evento.
- ✓ Detección de ronquidos: Los períodos de ronquido pueden continuar durante períodos de movimiento. El intervalo SpO2 válido va de 50.0 % a 100.0 %, pero no durante artefactos. El intervalo Pulso válido va de 25.0 bpm a 250.0 bpm, pero no durante artefacto

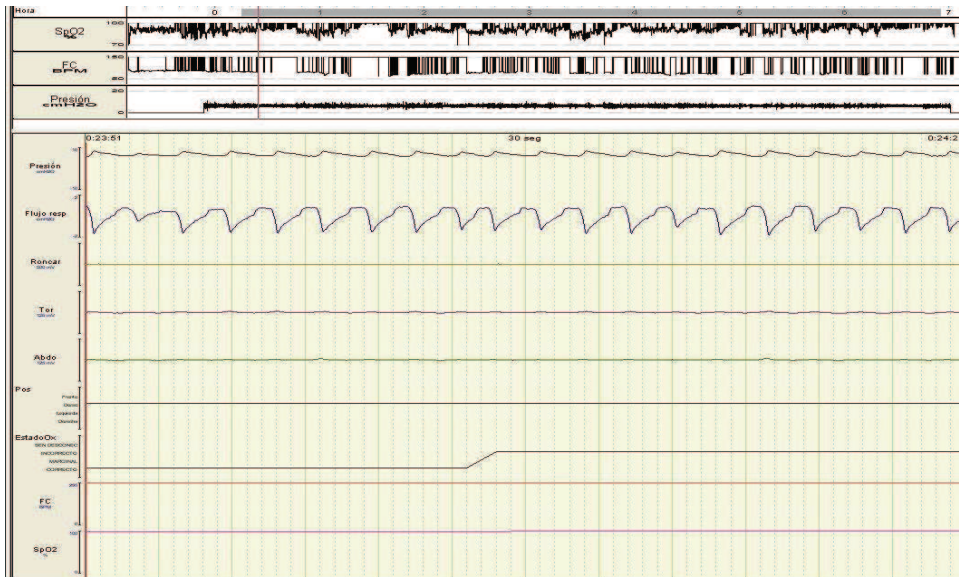


Figura 15. Ejemplo de registro de poligrafía respiratoria normal

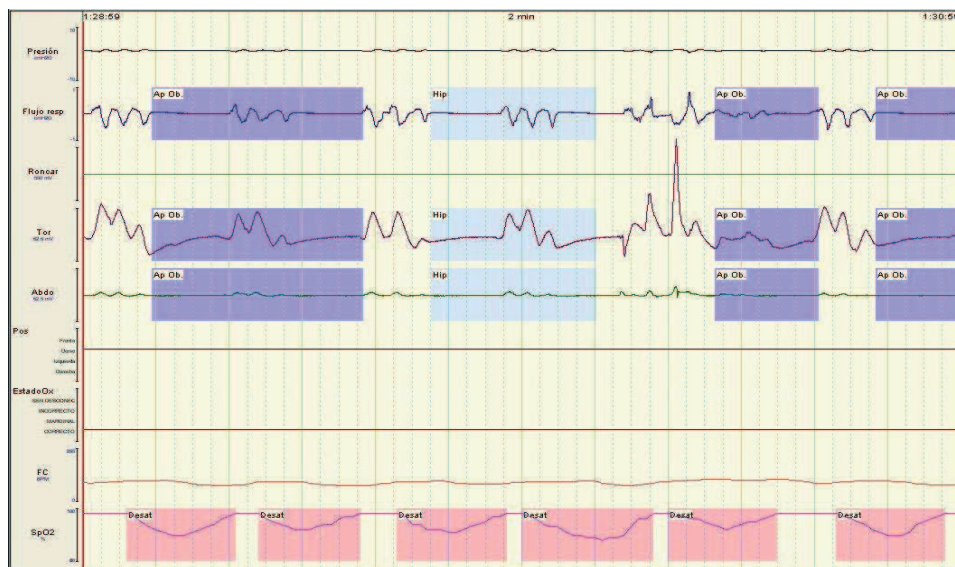


Figura 16. Ejemplo de registro patológico donde se observan apneas obstructivas e hipopneas

### 2.3. DETERMINACIÓN DEL VEGF.

Las muestras de sangre para la determinación de VEGF-A se extrajeron y procesaron en el Hospital Universitario Doctor Peset (Sección de Dermatología y Endocrinología). Los pacientes estuvieron en ayunas desde, al menos, doce horas antes de efectuarse las extracciones. Estas se efectuaron entre las 8:00 y las 10:00 a.m. por venopuntura antecubital mediante un sistema de extracción con vacío (*Vacutainer SSTTM, Becton Dickinson*) con éstasis mínima. Se utilizaron tubos secos de 10 ml no conteniendo ningún anticoagulante.

Los tubos secos se dejaron 30 minutos a temperatura ambiente para permitir que la sangre coagulara y después se centrifugaron a 2000 g durante 10 minutos a 4 °C para separar el suero, almacenándose las muestras en partes alícuotas en criotubos a -80 ° C hasta su procesamiento.

La determinación de VEGF-A se realizó mediante un kit comercial (*Milliplex® MAP Human Angiogenesis/Growth Factor Magnetic Bead Panel 1, ref. HAGP1MAG-12K*) basado en la tecnología Luminex™ X-MAP (*Millipore Corp, Missouri, USA*) la cual utiliza microesferas magnéticas codificadas mediante colores como sustrato sobre el que se realizan las pruebas. La determinación de VEGF-A se realizó de acuerdo a las indicaciones del fabricante.

En resumen, tras hacer un lavado de la microplaca de 96 pocillos con el tampón de ensayo se añaden 25 µl de cada uno de los estándar, blanco y

muestras (diluidas 1:3) a cada uno de los pocillos, y 25 µl de una solución matriz en los pocillos del estándar y blanco, y 25 µl de tampón de ensayo en los pocillos de las muestras. A continuación, se añaden 25 µl de la solución de “microesferas” a todos los pocillos, y se deja agitando durante toda la noche a 2-8°C. Al día siguiente, se elimina el contenido de los pocillos, utilizando para ello una placa magnética que nos permitirá fijar las microesferas a la placa, y se realizan 3 lavados con 200 µl de tampón de lavado. A continuación, se añaden 25 µl del anticuerpo de detección, se incuba 1 hora a temperatura ambiente, se añaden 25 µl de estreptavidina-ficoeritrina, se incuba durante 30 minutos a temperatura ambiente, se elimina el contenido de los pocillos y se realizan 3 lavados con 200 µl de tampón de lavado. Por último, se añaden 100 µl de líquido del sistema, se agita durante 5 minutos y se procede a realizar la lectura de la fluorescencia.

La cuantificación de la concentración de VEGF-A de las muestras se calcula a partir del análisis de la ecuación logística de 5 parámetros obtenida de la curva estándar (13,7; 41,2; 123,5; 370,4; 1111,1; 3333,3; 10000 pg/mL) mediante la interpolación de los valores de intensidad de fluorescencia media para cada muestra en la ecuación.

Las determinaciones de las muestras se realizan por duplicado. El coeficiente de variación intra- e inter-ensayo fue inferior al 10,0%.

#### 2.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para el análisis estadístico se he utilizado la versión 18.0 del programa PASW Statistics (*SPSS*). Se calculó la prevalencia de SAHS en la población con CEC, valorándose las características diferenciales entre ambos grupos (SAHS y no SAHS). También se calculó la prevalencia de CEC de alto riesgo en nuestra población.

Se realizó el diseño caso control anidado, en el que se calculó el riesgo que suponía padecer SAHS para el desarrollo de CEC, y para su variante “alto riesgo” (según los criterios definidos anteriormente).

La descripción de las variables cuantitativas se realizó en primer lugar con una valoración de su normalidad (test de normalidad de *Kolmogorov-Smirnov*). Las variables que se presenten con distribuciones normales se describieron mediante media, desviación estándar e intervalo de confianza (IC 95%); las que se identificaron como no normales fueron descritas con su mediana y rango (valor mínimo y máximo). Las variables cualitativas se describieron mediante proporciones (%).

La prueba de chi-cuadrado se utilizó para comparar las diferencias en los porcentajes en las variables dicotómicas. Se empleó el test t-test para comparar las diferencias en las variables continuas entre dos grupos. Los



coeficientes de correlación de Pearson se calcularon para describir la asociación cruda entre las variables. El análisis de regresión lineal multivariado se aplicó para estudiar la relación independiente entre las características que determinan un peor pronóstico del CEC y los demás parámetros analizados, con especial atención a las variables oximétricas que definen el SAHS y los niveles en plasma del VEGF. Por último, un análisis de regresión logística se aplicó para estimar las tasas ajustadas, no ajustadas y multivariado ratio (OR) e intervalo de confianza del 95% (IC), para determinar los factores que determinaban la variante “alto riesgo” del CEC. Estos puntos de corte se calcularon a partir de los valores normales del grupo de control +/- una desviación estándar (SD). Los datos se expresaron como media  $\pm$  una desviación estándar.

Para la inferencia estadística, un acuerdo bilateral de valor de  $p < 0,05$  fue considerado estadísticamente significativo.

## 2.5. ANEXOS.

### ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**TÍTULO DEL ESTUDIO: Efecto de los trastornos respiratorios del sueño en la agresividad del cáncer epidermoide cutáneo**

**CONTACTO:** Hospital Universitario Doctor Peset.  
Servicio de Dermatología.  
Avda. Gaspar Aguilar nº 90. Valencia. 46017. Telf. 96 162 24 96

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Dra. Tania Díaz Corpas

#### INTRODUCCIÓN

Le pedimos que participe en un estudio por padecer un Carcinoma Epidermoide Cutáneo, una neoplasia cutánea cada vez más frecuente en nuestro país. Recientemente se han realizado estudios que parecen relacionar una mayor probabilidad de aparición de cáncer en pacientes con trastornos del sueño, entre ellos en Síndrome de Apnea e Hipopnea del Sueño (SAHS). Es por ello que nos gustaría contar con su colaboración para la realización de este estudio en el que se va a relacionar el efecto de los trastornos del sueño en la agresividad del cáncer epidermoide cutáneo.

Si decide que quiere participar en este estudio le pediremos que firme el documento de consentimiento. Usted recibirá una copia del consentimiento firmado.

#### INFORMACIÓN SOBRE EL ESTUDIO, PROCEDIMIENTOS Y RESPONSABILIDAD DEL PACIENTE

Este estudio se va a llevar a cabo a través de la asociación del servicio de Dermatología, Neumología y Anatomía Patológica, del Hospital Universitario Doctor Peset. Participarán en torno a 200 pacientes del área de salud 10 de la Comunidad Valenciana. La información que se va a recoger incluirá su historial de exposición solar, ocupación laboral, tipo de piel, infecciones y heridas previas, antecedentes familiares, medidas antropométricas, consumo de tóxicos, contacto con sustancias químicas y otras enfermedades preexistentes. En la consulta se le preguntará también por sus hábitos de sueño, y posteriormente se solicitará la realización de una poligrafía respiratoria, una prueba no invasiva que registra las alteraciones respiratorias que se producen durante las horas de sueño.

Tras su primera visita se le solicitará una analítica de sangre en la que determinaremos el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEFG), entre otros parámetros.

La recogida de su información para este estudio no implica riesgo alguno para usted. Los datos obtenidos pueden ser de interés científico y por lo tanto de utilidad para otras personas que presenten el mismo tipo de tumor cutáneo que usted.

#### CONFIDENCIALIDAD

La información recogida en este estudio será únicamente empleada para investigación clínica. Los documentos e información que de usted pudieran recogerse durante la realización del estudio se manejarán de forma estrictamente confidencial y tratados de forma anónima, puesto que en la publicación de los resultados no se aparecerán ni su nombre ni cualquier dato de permita identificarle.

Usted tiene derecho a conocer los datos del estudio que sobre usted se recojan, a obtener una copia, y a conocer el uso que puedan darse de los mismos. Dicha información le será suministrada por el investigador.

#### CONSENTIMIENTO

He leído esta información. Mis preguntas han sido contestadas. Accedo voluntariamente a participar en este estudio y recibiré copia firmada y fechada de este documento de consentimiento.

Al firmar este impreso de consentimiento firmado, yo en mi propio nombre o a través de representante en su caso, autorizo el acceso a mis datos clínicos en los términos expuestos en este documento.

Firma del sujeto (o del representante legal)

Fecha:

Nombre del sujeto (o del representante legal) en letra de imprenta

Firma del Investigador

Fecha:

Nombre del investigador en letra de imprenta

## ANEXO 2: PROTOCOLO DE RECLUTAMIENTO DE PACIENTES

### 1.- VARIABLES A INCLUIR EN EL LA HISTORIA CLÍNICA

- Características demográficas: sexo, edad.
- Antecedentes:
  - Fotoexposición habitual (años).
  - Fototipo por escala Fitzpatrick, que se determina por el color base de la piel y la respuesta a la exposición solar: I, blanco pálido, no se broncea, se quema fácilmente; II, blanco, se broncea con dificultad, se quema fácilmente; III, blanco, se broncea fácilmente pero puede quemarse al principio; IV, marrón claro u oliva, se broncea fácilmente, en pocas ocasiones presenta quemaduras solares; V, marrón, se broncea fácilmente, generalmente no se quema; VI, negro, se vuelve más oscuro.
  - Antecedentes familiares.
  - Tabaquismo (años/paquete).
  - Consumo de alcohol (unidades/día o semana)
  - Consumo de fármacos (nº y tipo)
  - Otras comorbilidades: diabetes mellitus, hipertensión arterial, etc.
  - Lesiones cutáneas previas a la aparición del CEC (en la misma localización corporal): queratosis actínicas, enf. Bowen, úlceras crónicas, cicatrices por quemadura, infección por VPH.
  - Existencia de lesiones premalignas en resto de tegumento queratosis actínicas, enfermedad de Bowen, poroqueratosis actínica superficial, cuerno cutáneo, leucoplasias, eritroplasia de Queirat, papulosis Bowenoide (si es posible, señalar el año y la localización)
  - Inmunosupresión: toma de inmunosupresores (transplantados, cáncer), infección por el VIH.
  - Contacto con carcinógenos: arsénico, productos alquitranados, radiaciones ionizantes.
  - Sintomatología respiratoria: roncadador, cefalea, cansancio, sensación de no haber descansado, apneas, puntuación Test Epworth.
- Variables tumorales
  - Tamaño tumoral.
  - Localización, considerando áreas de alto riesgo.
  - Tiempo de evolución.
  - Recidiva (nº de recidivas post-tratamiento)

## 2.- EXPLORACION FÍSICA DEL PACIENTE Y REALIZACIÓN DE PRUEBAS

Cicatriz, adenopatías locorregionales, posible persistencia/recidiva, explorar resto de tegumento.

Foto clínica, solicitando permiso previamente al paciente.

En la consulta se debe realizar durante la anamnesis:

- Consentimiento informado el estudio, informando de lo que consiste el estudio, y dando copia firmada al paciente y copia para nosotros.
- Realización del Test de Epworth. Si alguna pregunta no se puede contestar por la edad y/o incapacidad del paciente, señalar "no valorable". Sobretodo importante preguntar si ronca, realiza apneas, se levanta varias veces. Señalar en la historia clínica puntuación del Test.
- Llamar a enfermería para que realice extracción de sangre periférica en tubo de gelosa (para determinar VEGF) y realizar medidas antropométricas (peso, talla, perímetro cervical y abdominal). Señalar estas medidas en la historia clínica. Auxiliar o enfermería deben bajar la muestra inmediatamente tras su extracción al laboratorio.
- Solicitar analítica que se hará el paciente de forma ambulatoria: hemograma, recuento leucocitario y plaquetario, GOT, GPT, GGT, LDL, VLDL, HDL, coagulación, creatinina, urea, glucosa, PCR ultrasensible, insulina.
- Realizar interconsulta a neumología para la realización de la PGR:
  - o **Muy importante:** revisar en los datos del paciente que teléfono y dirección son correctos. Si obtenemos teléfono de familiar, se deben añadir en la historia clínica y en la interconsulta (son pacientes muy mayores).
  - o Explicar al paciente que les llamarán, pero tardarán entre 3-4 meses en hacer la poligrafía respiratoria (PGR). El paciente no tienen que ir a ningún sitio, se la realizarán en domicilio y no le conlleva ningún esfuerzo.
- Citar al paciente en tres meses a control, comprobar que se han hecho analítica y que ha contactado el neumólogo con ellos para solicitarles la PGR.
- Se asigna al paciente incluido el número de orden y se añade en la lista de pacientes incluidos del estudio (sin ningún dato identificativo del paciente, salvo número de historia clínica).
- Se archiva hoja de Test de Epworth junto con consentimiento informado.

ANEXO 3: EJEMPLO DE RESULTADOS POLIGRAFÍA RESPIRATORIA

**INFORME POLIGRAFIA CARDIO-RESPIRATORIA NOCTURNA**  
**GASMEDI 2000 S.A.U. – DELEGACIÓN DE VALENCIA**

---

**Información General**

Nombre: ██████████  
 N.S.S. O SIP:  
 Sexo: Masculino  
 Fecha de nacimiento:  
 BMI:  
 Altura (cm):0.0  
 Peso (kg):0.0

Fecha del estudio: 10/04/2014  
 Duración de la Grabación: 9:00:00  
 Duración del Periodo de Estudio: **7:27:00**  
 Inicio del Periodo de Estudio: 22:33:00  
 Fin del Periodo de Estudio: 6:00:00

OBSERVACIONES:  
 Procedencia: **H. DR. PESET**

Indice de Eventos Respiratorios **IAH**                      **39.3**  
 Indice de Ronquido    **282.3**

**Resumen de Eventos Respiratorios**

Parámetros	Obstructiva	Central	Mixta	Apneas	Hipopneas	A+H
Número	107	2	4	113	180	293
Indice	14.4	0.3	0.5	15.2	24.2	39.3
Duración Media	0:25	0:18	0:26	0:25	0:29	0:27
Duración Máxima	1:04	0:30	0:36	1:04	1:29	1:29

Número total de ronquidos    2103

**RESUMEN SaO2**

SaO2 Base (%)    95  
 ODI (4%)    14.9  
 Tc 90 (% del tiempo)                                      0.1

**Resumen SaO2**

Resumen SaO2	SaO2 Artefactos
SaO2 Basal (%)    95	Duración máxima (seg.)                              5
SaO2 Media (%)    95	
SaO2 Mínima (%)    89	

**Valores de desaturación**

Desaturación %	No.	Índice	Promedio Desat.	Promedio Desat. Min.	Nivel de Saturación	Minutos	% tiempo
>=2	276	37.0	3.4 %	92 %	Tc 95%	233:01	52.1
>=3	180	24.2	4.1 %	92 %	Tc 90%	00:14	0.1
>=4	111	14.9	4.8 %	91 %	Tc 85%	00:00	0.0
>=5	57	7.7	5.5 %	91 %	Tc 80%	00:00	0.0

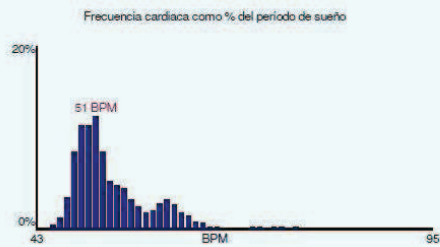
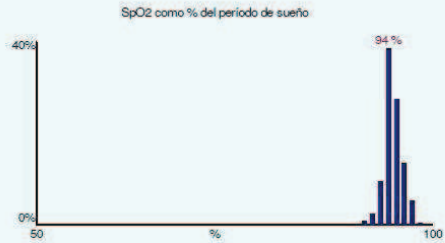
Nombre: ██████████    N° S.S.:    Fecha: 10/04/2014

---

Page 1



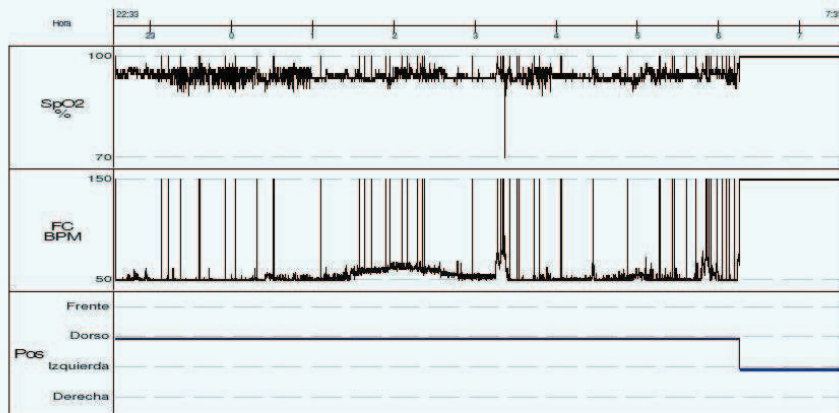
**INFORME POLIGRAFIA CARDIO-RESPIRATORIA NOCTURNA  
GASMEDI 2000 S.A.U. – DELEGACIÓN DE VALENCIA**



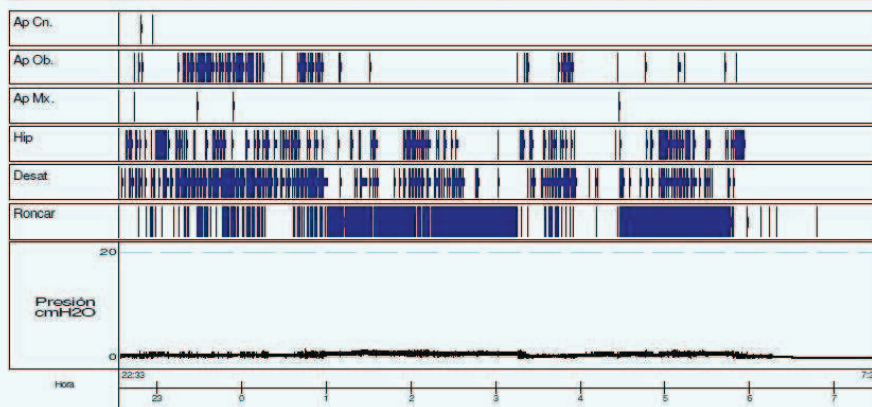
Nombre: [REDACTED]

Nº S.S.:

Fecha: 10/04/2014



**INFORME POLIGRAFIA CARDIO-RESPIRATORIA NOCTURNA  
GASMEDI 2000 S.A.U. – DELEGACIÓN DE VALENCIA**



Nombre: [REDACTED] N° S.S.: Fecha: 10/04/2014

**Resumen de cambios de posición**

	Tiempo en posición	% Tiempo del estudio
Supino	0:00	0.0
Prono	7:27:00	100.0
Izquierda	0:00	0.0
Derecha	0:00	0.0

**Índice de movimientos**

Número total de cambios de posición: 0  
Índice: 0.0

**RESUMEN DE EVENTOS RESPIRATORIOS SEGÚN POSICIÓN**

Posición	A+H
Supino	0.0
Prono	39.3
Izquierda	0.0
Derecha	0.0

**Eventos respiratorios según la posición**

Posición	Obstruiva		Central		Mixta		Apneas		Hipopneas		Eventos	
	No.	Índice	No.	Índice	No.	Índice	No.	Índice	No.	Índice	No.	Índice
Supino	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Prono	107	14.4	2	0.3	4	0.5	113	15.2	180	24.2	293	39.3
Izquierda	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Derecha	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<b>Total</b>	<b>107</b>	<b>14.4</b>	<b>2</b>	<b>0.3</b>	<b>4</b>	<b>0.5</b>	<b>113</b>	<b>15.2</b>	<b>180</b>	<b>24.2</b>	<b>293</b>	<b>39.3</b>

Posición	Obstruiva		Central		Media		Apneas		Hipopneas		Eventos	
	D.M.	Total	D.M.	Total	D.M.	Total	D.M.	Total	D.M.	Total	D.M.	Total
Supino	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00
Prono	0:25	44:59	0:18	0:37	0:26	1:45	0:25	47:21	0:29	1:27:40	0:27	2:15:01
Izquierda	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00
Derecha	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00
<b>Total</b>	<b>0:25</b>	<b>44:59</b>	<b>0:18</b>	<b>0:37</b>	<b>0:26</b>	<b>1:45</b>	<b>0:25</b>	<b>47:21</b>	<b>0:29</b>	<b>1:27:40</b>	<b>0:27</b>	<b>2:15:01</b>

D.M. : Duración media de los eventos en esa posición  
Total : Tiempo total de los eventos en esa posición



**INFORME POLIGRAFIA CARDIO-RESPIRATORIA NOCTURNA  
GASMEDI 2000 S.A.U. – DELEGACIÓN DE VALENCIA**

**Criterios de Análisis**

**Perfil Análisis Respiratorio:**

**Detección de la posición corporal:**

Los cambios de posición que duren menos de 5.0 s no se consideran válidos.

**Detección de desaturación:**

Se ha detectado un evento de desaturación de oxígeno cuando la saturación de oxígeno ha caído al menos 3.0%. La inclinación de la caída debía ser de entre 0.1% y 3.0% por segundo. No se permitió que la caída durase más de 120 segundos. La meseta antes de la subida debía ser menor de 20 segundos y la inclinación de la subida debía ser mayor que 0.5 % por segundo. Todos los eventos de desaturación por debajo de 50.0% o con una pendiente de mas de 3% /seg. , se excluyeron como artefactos.

**Detección de Apnea:**

Se detectó un evento de apnea del sueño cuando un intervalo de 10.0 segundo (s) de la señal cayó por debajo del 80.0% de la amplitud de referencia.

La amplitud de referencia se ha calculado como el valor medio de las amplitudes pico encontradas en un período de mas de 3 ciclos respiratorios antes del evento.

**Detección de Hipoapnea:**

Se detectó un evento de hipoapnea cuando un intervalo de 10.0 segundo(s) de la señal cayó por debajo del 50.0% de la amplitud de referencia.

La amplitud de referencia se ha calculado como el valor medio de las amplitudes pico encontradas en un período de mas de 3 ciclos respiratorios antes del evento.

Para clasificar una Hipoapnea, debe producirse un evento de desaturación en los primeros 30.0 segundos tras el inicio de la Hipoapnea.

**Detección parada de esfuerzo respiratorio:**

Se detectó una parada del esfuerzo respiratorio donde se encontraron ambas bandas paradas:

**Método abdomen:**

Se detectó una parada del esfuerzo respiratorio cuando la amplitud de la señal de un intervalo de mas 10 segundo(s) cayó 66% por debajo de la amplitud de referencia.

La amplitud de referencia se calculó como el valor medio de las amplitudes encontradas en un período de mas de 3 ciclos respiratorios antes del evento.

**Método tórax:**

Se detectó una parada del esfuerzo respiratorio cuando la amplitud de la señal de un intervalo de 10 segundo(s) cayó 66% por debajo de la amplitud de referencia.

La amplitud de referencia se calculó como el valor medio de las amplitudes encontradas en un período de mas de 3 ciclos respiratorios antes del evento.

**Detección de ronquidos:**

Los períodos de ronquido pueden continuar durante períodos de movimiento.

El intervalo SpO2 válido va de 50.0 % a 100.0 %, pero no durante artefactos

El intervalo Pulso válido va de 25.0 bpm a 250.0 bpm, pero no durante artefacto

ANEXO 4: PROTOCOLO ESTUDIO ANATOMO-PATOLÓGICO DEL  
CARCINOMA EPIDERMÓIDE CUTÁNEO

**MACROSCOPIA**

<b>Muestra</b>	Orientación Tamaño (cm)	No orientación No evaluable
<b>Morfología:</b> Aplanada, nodular/en relieve, verrucosa, ulcerovegetativa, ulcerada		
<b>Tamaño tumoral:</b> Diámetro máximo (mm, cm)		
<b>Márgenes macroscópicos:</b>	Mínimo margen lateral (mm)	No evaluable

**HISTOPATOLOGÍA**

<b>Tipo histológico:</b>	CEC común Verrucoso Mixto (Basoescamoso) Fusocelular Acantolítico Mucoepidermoide (Adenoescamoso) Desmoplásico	
<b>Diferenciación:</b>	Bien diferenciado Moderadamente diferenciado Pobremente diferenciado/Indiferenciado	
<b>Mitosis</b>	(nº/mm <sup>2</sup> )	
<b>Máximo espesor tumoral</b>	mm (Breslow)	
<b>Nivel dérmico de invasión:</b>	Nivel de Clark	
<b>Émbolos vasculares:</b>	presentes	ausentes
<b>Invasión linfática:</b>	presente	ausente
<b>Invasión perineural:</b>	presente	ausente
<b>Necrosis</b>	presente	ausente
<b>Neovascularización</b>	presente	ausente

**Asociación con:**

- queratosis actínicas
- carcinoma in situ (Enf. Bowen)
- elastosis solar
- cicatriz

**Márgenes libres de tumor:**

Mínimo margen lateral	mm
Mínimo margen profundo	mm

ANEXO 5: ESCALA DE EPWORTH<sup>129</sup>

**Situaciones cotidianas**

- Sentado y leyendo
- Viendo la televisión
- Sentado, inactivo en un lugar público (p. ej. un teatro, un - acto público o una reunión)
- Como pasajero en un coche durante 1 hora seguida
- Descansando, echado por la tarde cuando las circunstancias lo permiten
- Sentado hablando con alguien
- Sentado tranquilamente después de una comida sin alcohol
- En un coche, al pararse unos minutos en el tráfico

**Puntuación para cada situación de las de arriba**

- 0 → Nunca se dormiría
- 1 → Pocas posibilidades de dormirse
- 2 → Es posible que se duerma
- 3 → Grandes posibilidades de dormirse

## *Resultados*



#### 1. PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO.

Los pacientes participantes en el estudio inicialmente fueron 168. Causas de diversa índole como la no realización de la poligrafía, pieza tumoral extirpada no válida para aplicar el protocolo anatomopatológico o el fallecimiento del paciente, han dado lugar a que se excluyeran 50 pacientes del análisis final. Así, el número total de pacientes incluidos en el estudio fue de 118 pacientes. De ellos, 6 pacientes presentaron una desaturación mantenida nocturna que no se justificaba por la existencia o no de SAHS, por lo que para el cálculo estadístico de determinadas asociaciones relacionadas con esta patología, estos 6 pacientes no se han considerado.

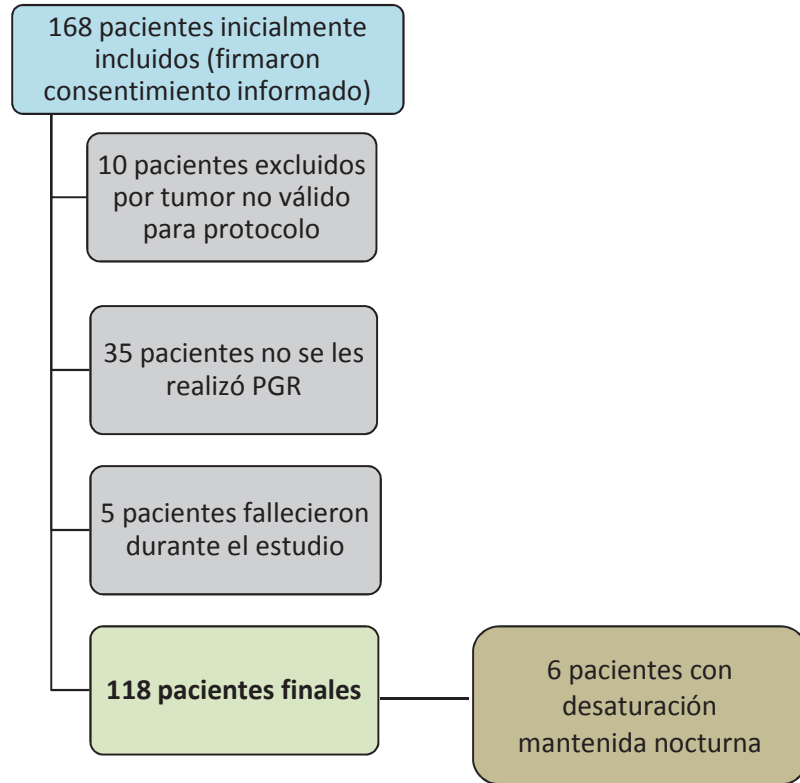


Figura 17. Diagrama de flujo inclusión de pacientes



## 2. CARACTERÍSTICAS PERSONALES Y DERMATOLÓGICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA (n=118).

Tabla 7. Características demográficas y hábito tabáquico

	Media $\pm$ SD n (%)	p-value†
<b>Edad (años)</b>	77.64 $\pm$ 59.91	0.006
<b>Hombres</b>	81 (68.6%)	0.001
<b>Clasificación IMC (ATP III)*</b>		
Bajo peso	1 (0.8%)	
Normopeso	27 (22.9%)	
Sobrepeso	58 (49.2%)	
Obesidad 1	28 (23.7%)	
Obesidad 2	4 (3.4%)	0.001
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.76 $\pm$ 4.09	0.001
<b>Perímetro cervical (cm)</b>	39.55 $\pm$ 3.99	0.043
<b>Perímetro abdominal (cm)</b>	102.48 $\pm$ 10.61	0.019
Mujeres	102.26 $\pm$ 10.60	
Hombres	102.97 $\pm$ 10.70	0.736
<b>Exposición tabaco (años/paquete)‡</b>		
Nunca	75 (63.6%)	
<10	6 (5.0%)	
10-20	10 (8.5%)	
>20	27 (22.9%)	0.001

†Test de homogeneidad

\*Criterios del índice de masa corporal (IMC) según la Organización Mundial de la Salud

‡Medida de consumo acumulado de tabaco. Sociedad Española de Patología Respiratoria

La edad media de la población fue elevada, entorno a los 77 años, con un predominio del sexo masculino.

Casi la mitad de nuestra población con CEC presentó sobrepeso, y obesidad (sumando grado I y grado II) un 27%, determinado a través del índice de masa corporal (IMC), siendo el valor medio de nuestra población de 27.76  $\pm$  4.09. El

perímetro abdominal medio fue de  $102.48 \pm 10.61$ cm, y cuando dividimos por sexos, observamos que en las mujeres era muy elevado. El 100% de las mujeres y el 47.56% de los hombres presentaron obesidad abdominal (perímetro abdominal por encima de 88 cm en mujeres y de 102 en hombres)<sup>130</sup>.

En cuanto al hábito tabáquico, el 36.4% eran fumadores exfumadores, con un 63.8% de este grupo con una exposición tabáquica intensa (más de 20 años/paquete); la gran mayoría de las personas fumadoras eran hombres ( $p < 0.001$ , tabla 8).

*Tabla 8. Distribución del hábito tabáquico en cuanto al sexo*

Hábito tabáquico	Hombres n%	Mujeres n (%)	P value†
Nunca	41 (50.6%)	34 (91.9%)	
<10 años/paquete	5 (6.2%)	1 (2.7%)	
10-20 años/paquete	9 (11.1%)	1 (2.7%)	
>20 años paquete	26 (32.1%)	1 (2.7%)	< 0.001

†Test de homogeneidad

Tabla 9. Características clínicas de los pacientes con CEC

	n (%)	p-value†
<b>Fototipo*</b>		
I	23 (19.5%)	
II	77 (65.3%)	
III	18 (15.3%)	
IV	0 (0.0%)	0.001
<b>Fotoexposición</b>		
Leve	43 (36.4%)	
Moderada	38 (32.2%)	
Intensa	37 (31.4%)	0.674
<b>Patología dermatológica</b>		
Ninguna	52 (44.1%)	
Queratosis actínicas	14 (11.9%)	
CEC In situ	0 (0.0%)	
Carcinoma Basocelular	16 (13.6%)	
Carcinoma Epidemoide	6 (5.1%)	
Varios	26 (22.0%)	
Dermatosis crónicas	4 (3.4%)	0.001

†Test de homogeneidad

\*Fototipo según escala de Fitzpatrick

Más de la mitad de nuestros pacientes presentaron un fototipo II, seguido de aquellos con fototipo I, es decir, personas con piel blanca que se broncea poco y desarrollan eritema solar con fotoexposiciones mantenidas.

En cuanto a la fotoexposición (teniendo en cuenta tanto la ocupacional como la recreacional), la distribución fue muy similar en los tres grupos, predominando discretamente la fotoexposición leve.

El 44% de los pacientes no tenían otra patología dermatológica previa ni en el momento del diagnóstico del CEC. Del resto, la mayor parte tuvieron patología diversa, queratosis actínicas y cáncer cutáneo no melanoma.

Tabla 10. Antecedentes patológicos y comorbilidades de los pacientes con CEC

	n (%)	p-value†
Enfermedades respiratorias crónicas	13 (10.9%)	0.001
Hipertensión Arterial	75 (63.6%)	0.001
Diabetes Melitus	42 (35.6%)	0.001
Dislipemia	33 (28.0%)	0.001
Cardiopatía isquémica	24 (20.3%)	0.001
Accidente cerebrovascular	10 (8.5%)	0.001
Cancer	5 (4.2%)	0.001
Insuficiencia renal	7 (5.9%)	0.001
Enfermedad Inflamatoria	5 (4.2%)	0.001
Trasplantados	4 (3.4%)	0.001
Enfermedad vascular periférica	5 (4.2%)	0.001
Infecciones crónicas	5 (4.2%)	0.001
Trastornos hematológicos	6 (5.1%)	0.001
Inmunosupresión secundaria	9 (7.6%)	0.001
Síndrome metabólico	47 (39.8%)	0.001

†Test de homogeneidad

Más de la mitad de los pacientes eran hipertensos (63.6%), seguido de síndrome metabólico, diabetes mellitus, dislipemia y cardiopatía isquémica.

Tabla 11. Tamaño, crecimiento y tiempo de evolución del CEC

	Media $\pm$ SD n (%)	p-value†
<b>Tamaño (cm)</b>		
$\leq 2$	97 (81.5%)	
$> 2$	22 (18.5%)	0.001
<b>Tasa de crecimiento (mm*sem<sup>-1</sup>)</b>	1.18 $\pm$ 1.25	<0.001
<b>Tiempo de evolución del CEC (meses)</b>		
$< 2$	34 (28.8%)	
2-4	30 (25.5%)	
4.1-12	22 (18.6%)	
$>12$	32 (27.1%)	0.289

†Test de homogeneidad

La mayoría de los pacientes presentaron un CEC menor o igual a 2 cm, con una tasa de crecimiento media de 1.18 mm a la semana. El tiempo de evolución desde que el paciente se notó la lesión hasta que consulta en dermatología fue muy variable, repartiéndose de forma muy parecida entre los diferentes cuartiles temporales que se han establecido en función de la distribución normal de la variable.

Tabla 12. Localización y morfología del CEC

	n (%)	p-value†
<b>Localización</b>		
Facial	32 (26.9%)	
Pabellón auricular	18 (15.1%)	
Labio inferior	5 (5%)	
Cuello	3 (2.5%)	
Torax	10 (8.4%)	
Espalda	1 (0.8%)	
Extremidad superior	6 (5%)	
Manos	6 (5%)	
Extremidad inferior	8 (6.7%)	
Cuero cabelludo	29 (24.4%)	0.001
<b>Morfología</b>		
Queratósico	50 (42.4%)	
Nodular	25 (21.2%)	
Verrucoso	11 (9.3%)	
Ulcerado	19 (16.1%)	
Aplanado	3 (2.5%)	
Células claras	1 (0.8%)	
Otros	3 (2.5%)	
Varios	6 (5.1%)	0.001

†Test de homogeneidad

La localización predominante del CEC es en zona facial y cuero cabelludo, seguido de pabellón auricular, siendo en global más del 70% los CEC que se presentaron en la región cefálica. En cuanto a la morfología, la más

frecuentemente encontrada fue la queratósica, seguida de la nodular y ulcerada.

*Tabla 13. Existencia de lesiones clínicas previas en la zona del tumor*

	n (%)	p-value†
<b>Lesiones previas en la zona del tumor</b>		
No	98 (83.1%)	
Queratosis actínicas	17 (14.4%)	
Eccema de éstasis	2 (1.7%)	
Quemadura	0	
Queilitis actínica	0	
otras	1 (0.8%)	0.001

†Test de homogeneidad

La mayoría de los pacientes no presentaron lesiones clínicas previas en la zona donde se desarrolló posteriormente el CEC; del pequeño porcentaje que sí referían o se evidenciaron por parte del dermatólogo, la mayor parte eran queratosis actínicas.

Tabla 14. Características anatómo-patológicas del CEC

	Media $\pm$ SD n (%)	p-value†
<b>Índice de Breslow (mm)</b>	4.00 $\pm$ 2.84	0.001
<b>Índice de Clark</b>		
I	1 (0.8%)	
II	14 (11.8%)	
III	33 (27.7%)	
IV	48 (40.3%)	
V	23 (19.3%)	0.001
<b>Grado de diferenciación</b>		
Bien diferenciado	81 (68.1%)	
Moderadamente diferenciado	35 (29.4%)	
Pobrementemente diferenciado	3 (2.5%)	0.001
<b>Invasión</b>		
Perineural	7 (5.9%)	
Linfovascular	1 (0.8%)	0.001
<b>Necrosis</b>	8 (6.8%)	0.001
<b>Mitosis</b>	2.73 $\pm$ 2.65	0.001
<b>Neovascularización</b>	23 (19.5%)	0.001
<b>Asociación</b>		
Nada	7 (5.9%)	
Elastosis solar	63 (53.4%)	
Queratosis actínica	26 (22.0%)	
Queilitis	3 (2.5%)	
Cicatriz	0 (0.0%)	
Carcinoma epidermoide in situ	6 (5.1%)	
varios	13 (11.0%)	0.001

†Test de homogeneidad

El índice de Breslow medio o profundidad alcanzada máxima fue de 4 mm; casi un 60% alcanzaron la dermis reticular o el tejido celular subcutáneo (nivel de Clark IV y V respectivamente).

La mayoría eran tumores bien diferenciados, aunque más del 30% fueron moderada o pobrementemente diferenciados. Pocos presentaron una invasión perineural o necrosis y la invasión linfovascular fue observada únicamente en un tumor. La presencia de neovascularización fue del 19.5%, y en cuanto a la

asociación en el tejido peritumoral, el hallazgo más frecuentemente encontrado fue la elastosis solar, seguida de la presencia de queratosis actínica en los márgenes tumorales.

*Tabla 15. Márgenes quirúrgicos laterales libres de tumor*

Distancia margen afectado (mm)	n (%)	%	P value†
0	7	5,9	
<1	4	3,4	
1 - 1.99	19	16,1	
2 - 2.99	35	29,7	
3 - 3.99	24	20,3	
4 - 4.99	13	11,0	
5 - 5.99	6	5,1	
≥ 6	10	8,5	0.001

†Test de homogeneidad

*Tabla 16. Márgenes quirúrgicos profundos libres de tumor*

Distancia margen afectado (mm)	n (%)	%	P value†
0	6	5,1	
<1	6	5,1	
1 - 1.99	31	26,3	
2 - 2.99	30	25,4	
3 - 3.99	17	14,4	
4 - 4.99	14	11,9	
5 - 5.99	9	7,6	
≥ 6	5	4,2	0.001

†Test de homogeneidad

Tan sólo alrededor de un 6% de tumores extirpados tuvieron el borde profundo afecto y un 5% presentaron un borde lateral afecto.

Del resto, más del 75% de los tumores fueron extirpados con márgenes laterales y profundos entre 1 y 4.9 mm.



### 3. CARACTERÍSTICAS NEUMOLÓGICAS Y RESULTADOS DE LA POLIGRAFÍA RESPIRATORIA (PGR).

Tabla 17. Sintomatología de SAHS de los pacientes con CEC

	n (%)	p-value†
<b>Ronquidos</b>	72 (61.0%)	0.001
<b>Deterioro cognitivo</b>	3 (2.5%)	0.001
<b>Nicturia</b>	33 (28.0%)	0.001
<b>Cefalea</b>	6 (5.1%)	0.001
<b>Somnolencia</b>	34 (28.8%)	0.001
<b>Test Epworth</b>	9.44 ± 4.23	0.041

†Test de homogeneidad

El 61% de los pacientes eran roncadores; la nicturia y la somnolencia fueron dos síntomas también frecuentes en nuestra población. El Test de Epworth obtuvo una media de 9.44 puntos.

Tabla 18. Resultados obtenidos de la PGR de los pacientes con CEC

	Media ± SD n (%)	p-value†
<b>IAH*</b>	16.93 ± 16.22	0.001
<10	53 (44.9%)	
10-14.9	16 (13.6)	
15-29.9	28 (23.7%)	
≥30	21 (17.8%)	0.001
<b>SaO2 media %</b>	93.31 ± 2.78	0.131
<b>SaO2 minima %</b>	79.63 ± 9.88	0.001
<b>ODI<sup>‡</sup> 4% eventos por hora</b>	18.74 ± 18.18	<0.001
<b>TC 90<sup>‡</sup></b>	14.21 ± 20.66	0.151
<b>SAHS<sup>§</sup></b>	58 (49.2%)	0.794

†Test de homogeneidad

\*Índice de Apnea e Hipopnea; ‡Saturación de Oxígeno; †Oxigen desaturation index; ‡porcentaje del estudio con saturación por debajo del 90%; §Síndrome de apnea e hipopnea del sueño.

La prevalencia de SAHS (considerando un IAH > 10 y sintomatología asociada) en nuestra población con CEC fue del 49.2%.

*Tabla 19. Distribución de la prevalencia de SAHS por sexos*

Sexo	No SAHS n (%)	Sí SAHS n (%)	P value
Hombres	43 (53.1%)	17 (45.9%)	0.472
Mujeres	38 (46.9%)	20 (54.1%)	

No encontramos diferencias ya que en ambos grupos la prevalencia de SAHS fue próxima al 50%.

#### 4. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES EN RELACIÓN AL RIESGO DEL CEC.

Tabla 20. Comparación características demográficas y antropométricas, comorbilidades y hábito tabáquico de los pacientes con CEC de bajo riesgo vs CEC de alto riesgo

	Bajo Riesgo	Alto Riesgo	p-value
	Media $\pm$ SD n (%)	Media $\pm$ SD n (%)	
<b>Sujetos n</b>	45 (38.1%)	73 (61.9%)	0.010
<b>Edad (años)</b>	74.24 $\pm$ 10.37	79.74 $\pm$ 9.07	0.003
<b>Hombres</b>	27 (60%)	54 (74%)	0.084
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.95 $\pm$ 3.26	27.65 $\pm$ 4.54	0.698
<b>Perímetro Abdominal (cm)</b>	102.82 $\pm$ 9.27	102.27 $\pm$ 11.41	0.786
<b>HTA</b>	29 (64.4%)	46 (63.0%)	0.518
<b>Diabetes</b>	16 (35.6%)	26 (35.6%)	0.995
<b>Dislipemia</b>	14 (31.1%)	19 (26.0%)	0.550
<b>Síndrome Metabólico</b>	21 (47.7%)	26 (37.1%)	0.178
<b>Exposición tabáquica (años/paquete)<sup>†</sup></b>			
<b>Nunca</b>	33 (73.3%)	42 (57.5%)	
<b>&lt; 10 a/p</b>	1 (2.2%)	5 (6.8%)	
<b>10-20 a/p</b>	6 (13.3%)	4 (5.5%)	
<b>&gt; 20 a/p</b>	5 (11.1%)	22 (30.1%)	0.034
<b>Fototipo*</b>			
<b>I</b>	13 (28.9%)	10 (13.7%)	
<b>II</b>	26 (57.8%)	51 (69.9%)	
<b>III</b>	6 (13.3%)	12 (16.4%)	0.129
<b>Fotoexposición</b>			
<b>Leve</b>	17 (37.8%)	26 (35.6%)	
<b>Moderada</b>	17 (37.8%)	21 (28.8%)	
<b>Grave</b>	11 (24.4%)	26 (35.6%)	0.397

<sup>†</sup>Medida de consumo acumulado de tabaco. Sociedad Española de Patología Respiratoria;

\*Fototipo según escala de Fitzpatrick

Los pacientes que desarrollaron un CEC de alto riesgo eran mayores (media de edad 79 años) frente a 74 años en el grupo de CEC de bajo riesgo, con diferencias estadísticamente significativas (p=0.003).

En ambos grupos predominó el sexo masculino, aunque estaba más presente en el grupo de CEC de alto riesgo ( $p=0.084$ ). En cuanto a los datos antropométricos (IMC y perímetro abdominal), comorbilidades, fototipo y fotoexposición, no se encontraron diferencias entre ambos grupos.

Al comparar la exposición al consumo de tabaco entre se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de esta exposición. Concretamente el grupo de CEC de bajo riesgo presentó mayor prevalencia de no fumadores frente a los de alto riesgo; además, en los CEC de alto riesgo, la intensidad de la exposición fue mucho mayor, llegando a triplicarse el porcentaje de pacientes fumadores de más de 20 años/paquete respecto al grupo de CEC de bajo riesgo.

Tabla 21. Comparación de las características clínicas del tumor de los pacientes con CEC de bajo riesgo vs CEC de alto riesgo

	Bajo Riesgo Media $\pm$ SD n (%)	Alto Riesgo Media $\pm$ SD n (%)	p-value
<b>Localización</b>			
<i>Pabellón auricular/labio</i>	5 (10.9%)	19 (26.0%)	0.003
<i>Resto localizaciones</i>	41 (89.1%)	57 (74%)	
<b>Tamaño (cm)</b>	1.06 $\pm$ 0.39	2.10 $\pm$ 2.06	0.001
<b>Tasa de crecimiento (mm*sem<sup>-1</sup>)</b>	0.94 $\pm$ 1.24	1.32 $\pm$ 1.24	0.114
<b>Tiempo de evolución (meses)</b>			
$\leq 2$	17 (37.8%)	17 (23.3%)	0.410
2.1-4	10 (22.2%)	20 (27.4%)	
4-11.9	7 (15.6%)	15 (20.5%)	
$\geq 12$	11 (24.4%)	21 (28.8%)	
<b>Otras lesiones en el paciente</b>			
<i>Ninguna</i>	14 (31.1%)	38 (52.1%)	0.018
<i>Queratosis actínicas</i>	5 (11.1%)	9 (12.3%)	
<i>Carcinoma Basocelular</i>	12 (26.7%)	4 (5.5%)	
<i>Carcinoma Epidermoide</i>	1 (2.2%)	5 (6.8%)	
<i>Varios</i>	11 (24.4%)	15 (20.5%)	
<i>Dermatitis crónica</i>	2 (4.4%)	2 (2.7%)	
<b>Existencia de lesión previa al tumor</b>			
<i>No</i>	37 (82.2%)	61 (83.6%)	0.270
<i>Queratosis actínicas</i>	6 (13.3%)	11 (15.1%)	
<i>Eccema de éstasis</i>	2 (4.4%)	0	
<i>Otras</i>	0	1 (1.4%)	
<b>Aparición de 2º CEC durante el estudio</b>	7 (15.6%)	2 (2.7%)	0.011

En cuanto a las características clínicas macroscópicas del tumor en ambos grupos, se observó diferencias en la distribución de la localización: el grupo de CEC de alto riesgo presentó un mayor porcentaje (26% frente al 11% en el grupo de CEC de bajo riesgo) de tumores localizados en pabellón auricular y labio.

Se observó también que el tamaño tumoral en el grupo de CEC de alto riesgo fue mayor (2.01cm de media respecto al 1.06 cm en el grupo de bajo riesgo,  $p=0.001$ )

Encontramos diferencias en la existencia de otras lesiones cutáneas en los pacientes de ambos grupos respecto a su distribución: en el grupo de CEC de alto riesgo más de la mitad de los pacientes no presentaron ninguna otra lesión; del resto, la presencia de queratosis actínicas o de varias lesiones diferentes fueron los hallazgos más frecuentes. En el grupo de CEC de bajo riesgo la distribución de esta variable fue más homogénea, siendo muy parecida la prevalencia de “ninguna lesión cutánea”, la del carcinoma basocelular y la de varias lesiones diferentes.

De los pacientes que han presentado un segundo tumor durante el período de inclusión del estudio, la mayoría pertenecían al grupo de bajo riesgo ( $p=0.011$ ).

Respecto a la variable que nos orienta en la rapidez de crecimiento tumoral, que es la tasa de crecimiento (profundidad de la lesión o índice de Breslow/diferencia entre el tiempo desde que el paciente se nota la lesión hasta que es extirpada), se observó una tendencia en ambas a ser mayor en el grupo de CEC de alto riesgo, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa ( $p=0.114$ ).

Tabla 22. Comparación de las características anatomo-patológicas del tumor entre los pacientes con un CEC de bajo riesgo vs a CEC de alto riesgo.

	Bajo Riesgo Media $\pm$ SD n (%)	Alto Riesgo Media $\pm$ SD n (%)	p-value
<b>Índice de Breslow (mm)</b>	2.48 $\pm$ 2.26	4.94 $\pm$ 2.78	0.001
<b>Índice de Clark</b>			
I	1 (2.2%)	0 (0.0%)	
II	10 (21.7%)	4 (5.5%)	
III	27 (58.7%)	6 (8.2%)	
IV	7 (15.2%)	41 (56.2%)	
V	1 (2.2%)	22 (30.1%)	0.001
<b>Asociación Tumoral</b>			
Nada	3 (6.7%)	4 (5.7%)	
Elastosis solar	19 (42.2%)	44 (60.3%)	
Queratosis actínica	13 (28.9%)	13 (17.8%)	
Queilitis	1 (2.2%)	2 (2.7%)	
CE in situ	1 (2.2%)	5 (6.8%)	
Varios	8 (17.8%)	5 (6.8%)	0.184
<b>Necrosis</b>	2 (4.4%)	6 (8.2%)	0.428
<b>Neovascularización</b>	8 (17.8%)	15 (20.5%)	0.712
<b>Invasión perineural</b>	0 (0.0%)	7 (9.6%)	0.032
<b>Invasión linfovascular</b>	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0.430
<b>Grado de diferenciación</b>			
Bien diferenciado	37 (82.2%)	43 (58.9%)	
Moderadamente diferenciado	8 (17.8%)	27 (37.0%)	
Pobremente diferenciado	0 (0.0%)	3 (4.1%)	0.023
<b>Morfología</b>			
Queratósico	18 (40.0%)	32 (43.8%)	
Nodular	10 (22.2%)	15 (20.5%)	
Ulcerado	7 (15.6%)	12 (16.4%)	
Verrucoso	7 (15.6%)	4 (5.5%)	
Aplanado	2 (4.4%)	1 (1.4%)	
Células claras	0 (0.0%)	1 (1.4%)	
Varios	0 (0.0%)	6 (8.2%)	
Otros	1 (2.2%)	2 (2.7%)	0.286

Las variables que indican grado de infiltración en profundidad fueron diferentes entre los grupos de alto y bajo riesgo: el índice de Breslow es mayor en el grupo de alto riesgo, así como el nivel de infiltración dérmico (niveles de

Clark IV y V en el grupo alto riesgo respecto a II y III en el de bajo riesgo) ( $p=0.001$ ).

Respecto al grado de diferenciación se observó que en el grupo de CEC de bajo riesgo predominaron los bien diferenciados con una prevalencia del 82.2% mientras en el grupo de alto riesgo este porcentaje disminuyó al 58.9% distribuyéndose el resto entre moderada y pobremente diferenciados ( $p=0.023$ ).

La presencia de necrosis, neovascularización e invasión linfovascular fue más frecuente en el grupo de CEC de alto riesgo, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa. Sí lo es la prevalencia de invasión perineural, que la encontramos únicamente en el grupo de alto riesgo.

En cuanto a la morfología, no hemos encontrado diferencias en la distribución de esta variable entre ambos grupos, predominando la forma queratósica, seguida de la nodular y ulcerada de forma muy similar. No obstante se observó una mayor prevalencia de la morfología verrucosa en el grupo de CEC de bajo riesgo.



*Tabla 23. Comparación de márgenes laterales quirúrgicos libres en función del tamaño tumoral (mayor o menor de 2 cm)*

Márgenes libres (mm)	≤ 2 cm n (%)	> 2 cm n (%)	p-value
0 (bordes afectados)	7 (7.3%)	0 (0%)	0.001
0.1-0.99	3 (3.1%)	1 (4.5%)	
1-1.99	17 (17.7%)	2 (9.1%)	
2-2.99	30 (31.3%)	5 (22.7%)	
3-3.99	21 (21.9%)	3 (13.6%)	
4-4.99	12 (12.5%)	1 (4.5%)	
5-5.99	3 (3.1%)	3 (13.6%)	
≥ 6	3 (3.1%)	7 (31.8%)	

*Tabla 24. Comparación de márgenes profundos quirúrgicos libres en función el tamaño tumoral (mayor o menor de 2 cm)*

Márgenes libres (mm)	≤ 2 cm n (%)	> 2 cm n (%)	p-value
0 (bordes afectados)	6 (6.3%)	0 (0%)	0.532
0.1-0.99	6 (6.3%)	0 (0%)	
1-1.99	25 (26.0%)	6 (27.3%)	
2-2.99	25 (26.0%)	5 (22.7%)	
3-3.99	13 (13.5%)	4 (18.2%)	
4-4.99	12 (12.5%)	2 (9.1%)	
5-5.99	6 (6.3%)	3 (13.6%)	
≥ 6	3 (3.1%)	2 (9.1%)	

Hemos encontrado diferencias respecto a los márgenes laterales histológicos libres de tumor: respecto a los tumores ≤ 2 cm, los bordes fueron más ajustados, observando que el 74% presentaban márgenes inferiores a 4 mm; en el grupo de tamaño > 2 cm los márgenes inferiores a 4 mm se encontraron en aproximadamente el 50% de los casos.

Respecto a los márgenes profundos libres, no hemos encontrado diferencias entre los dos grupos, aunque en el grupo de > 2 cm se objetivó un mayor

porcentaje de tumores extirpados con márgenes más amplios, ya que aproximadamente un 32% presentaron un margen mayor de 4 mm, frente al 22% en el grupo de  $\leq 2$  cm.

Tabla 25. Comparación sintomatología de SAHS en los pacientes con CEC de bajo riesgo respecto a los pacientes con CEC de alto riesgo.

	Bajo Riesgo Media ± SD n (%)	Alto Riesgo Media ± SD n (%)	p-value
Ronquidos	32 (71.1%)	40 (54.8%)	0.148
Deterioro cognitivo	2 (4.4%)	1 (1.4%)	0.136
Nicturia	12 (26.7%)	21 (28.8%)	0.919
Cefalea	4 (8.9%)	2 (2.7%)	0.311
Somnolencia	12 (26.7%)	22 (30.1%)	0.877
Test Epworth	9.18 ± 3.89	9.60 ± 4.45	0.599
SAHS*	24 (53.3%)	34 (46.6%)	0.476

\*Síndrome de Apnea e hipopnea del Sueño

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en los síntomas del SAHS entre ambos grupos, tampoco en la puntuación del Test de Epworth ni en la prevalencia de SAHS, siendo esta última de aproximadamente el 50% en ambos grupos.

Tabla 26. Comparación resultados de la PGR en los pacientes con CEC de bajo riesgo respecto a los pacientes con CEC de alto riesgo

	Bajo Riesgo Media ± SD n (%)	Alto Riesgo Media ± SD n (%)	p-value
IAH* medio	20.11 ± 16.31	16.06 ± 16.36	0.207
IAH*			
<10	20 (44.4%)	33 (45.2%)	
10-14.9	5 (11.1%)	11 (15.1%)	
15-29.9	8 (17.8%)	20 (27.4%)	
≥30	12 (26.7%)	9 (12.3%)	0.201
SaO <sub>2</sub> * media %	93.17 ± 3.11	93.39 ± 2.58	0.677
SaO <sub>2</sub> * mínima %	77.66 ± 8.04	80.84 ± 10.73	0.089
ODI 4%† eventos por hora	21.70 ± 17.67	16.92 ± 18.37	0.166
TC 90‡	15.88 ± 22.10	13.19 ± 19.81	0.493

\*Índice de Apnea e Hipopnea; †Saturación de Oxígeno; ‡Oxigen desaturation index; †porcentaje del estudio con saturación por debajo del 90%.

No hubo diferencias entre ambos grupos en las variables recogidas en la PGR.

5. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES EN RELACIÓN A LA PRESENCIA DE SAHS.

Tabla 27. Comparación resultados de la PGR en relación al diagnóstico de SAHS, excluyendo pacientes con desaturación mantenida nocturna.

	No SAHS Media $\pm$ SD n (%)	Sí SAHS Media $\pm$ SD n (%)	p-value
IAH <sup>*</sup>	6.10 $\pm$ 5.04	28.27 $\pm$ 16.07	<0.001
Sat <sup>‡</sup> media %	94.37 $\pm$ 2.81	92.70 $\pm$ 2.38	0.001
Sat <sup>‡</sup> mínima %	84.38 $\pm$ 7.61	75.48 $\pm$ 10.06	<0.001
ODI <sup>†</sup> 4% eventos por hora	8.36 $\pm$ 7.97	29.479 $\pm$ 19.61	<0.001
TC 90 <sup>‡</sup>	6.39 $\pm$ 13.25	16.39 $\pm$ 19.59	0.002

\*Índice de Apnea e Hipopnea; ‡Saturación de Oxígeno; †Oxigen desaturation index; ‡porcentaje del estudio con saturación por debajo del 90%.

En cuanto a los datos de la poligrafía respiratoria, se han encontrado diferencias entre ambos grupos, siendo los valores de IAH, ODI y TC 90 mucho más elevado en el grupo de SAHS, y la saturación mínima y media menor en este grupo, respecto al no SAHS.

Tabla 28. Características demográficas, fototipo y fotoexposición de los pacientes en relación a la presencia de SAHS, excluyendo pacientes con desaturación mantenida nocturna.

	NO SAHS Media ± SD n (%)	SI SAHS Media ± SD n (%)	P value
<b>Sexo</b>	54	58	
Masculino	39 (72.2%)	38 (65.5%)	
Femenino	15 (27.8%)	20 (34.5%)	0.444
<b>Edad</b>	76.91 ± 11.56	77.90 ± 8.49	0.605
<b>FOTOTIPO*</b>			
I	10 (18.5%)	12 (20.7%)	
II	36 (66.7%)	37 (63.8%)	
III	8 (14.8%)	9 (15.5%)	0.946
<b>Fotoexposición</b>			
Leve	23 (42.6%)	16 (27.6%)	
Moderada	16 (29.6%)	21 (36.2%)	
Intensa	15 (27.8%)	21 (36.2%)	0.247

\*Según escala de Fitzpatrick

No encontramos diferencias por sexo ni edad entre los grupos no SAHS y SAHS.

Tampoco respecto al fototipo ni a la fotoexposición.

Tabla 29. Hábitos tóxicos y datos antropométricos de los pacientes en relación a la presencia de SAHS.

	<b>NO SAHS</b> Media ± SD n (%)	<b>SI SAHS</b> Media ± SD n (%)	<b>P value</b>
<b>Exposición tabáquica</b>			
Nunca	40 (66.7%)	35 (60.3%)	
<10	2 (3.3%)	4 (6.9%)	
10-20	6 (10%)	4 (6.9%)	
>20	12 (20%)	15 (25.9%)	0.637
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	26.81±4.30	28.62±3.73	0.019
<b>IMC(ATP III)*</b>			
< 18.5	1 (1.9%)	0 (0%)	
18.5-24.99 (normal)	16 (29.6%)	9 (15.8%)	
25-29.99 (sobrepeso)	28 (51.9%)	27 (49.1%)	
30-34.99 (obesidad I)	7 (13%)	19 (33.3%)	
35-39.99 (obesidad II)	2 (3.7%)	2 (3.5%)	0.077
<b>Cuello (cm)</b>	39.05±3.85	40.07±4.10	0.167
<b>Abdomen (cm)</b>	99.72±10.89	105.34±9.58	0.004
<b>Alcohol (unid/día)</b>	0.12±0.41	0.41±1.04	0.043

\*Criterios IMC según la Organización Mundial de la Salud

El IMC medio fue mayor en el grupo de SAHS respecto al no SAHS (28.61 Kg/m<sup>2</sup> frente a 26.94 Kg/m<sup>2</sup>) (p=0.019). En cuanto a la distribución del IMC según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se observó que en el grupo SAHS hubo una tendencia de mayor prevalencia de sobrepeso con un 48.3% seguido por la obesidad I, con un 32.8%, es decir, que se observó una tendencia a haber más personas obesas en el grupo de SAHS (p=0.077).

El perímetro abdominal fue mayor en el grupo de SAHS así como el consumo de alcohol, siendo ambas diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 30. Antecedentes de patología respiratoria y otras comorbilidades en pacientes con CEC en relación a la presencia de SAHS.

	NO SAHS (n=54) Media ± SD n (%)	SI SAHS (n=58) Media ± SD n (%)	P value
<b>Patología respiratoria</b>			
Ninguna	48 (88.9%)	53 (91.4%)	
EPOC	3 (5.6%)	4 (6.9%)	
Asma	1 (1.9%)	0	
Intersticio	1 (1.9%)	1 (1.7%)	
Hipertensión	0	0	
Tbc	1 (1.9%)	0	
Bronquiectasias	0	0	
Neo pulmon	0	0	0.690
<b>HTA</b>	29 (53.7%)	40 (69.0%)	0.097
<b>DM</b>	16 (29.6%)	22 (37.9%)	0.354
<b>Dislipemia</b>	14 (25.9%)	16 (27.6%)	0.843
<b>Cardiopatía</b>	13 (24.1%)	9 (15.5%)	0.255
<b>ACV</b>	8 (14.8%)	2 (3.4%)	0.035
<b>Cancer</b>	5 (9.3%)	0	0.018
<b>Insuficiencia renal</b>	4 (7.4%)	2 (3.4%)	0.352
<b>Enfermedad inflamatoria</b>	1 (1.9%)	4 (6.9%)	0.196
<b>Trasplante</b>	3 (5.6%)	1 (1.7%)	0.275
<b>Enfermedad vascular periférica</b>	2 (3.7%)	3 (5.2%)	0.707
<b>Infección crónica</b>	3 (5.6%)	2 (3.4%)	0.589
<b>Trastornos hematológicos</b>	3 (5.6%)	3 (5.2%)	0.928
<b>Síndrome metabólico</b>	17 (31.5%)	26 (48.1%)	0.077

En ambos grupos predominó la ausencia de comorbilidad respiratoria, sin embargo se observó una mayor prevalencia de HTA y síndrome metabólico en el grupo de SAHS. Aunque con escaso número de pacientes en ambos grupos, encontramos diferencias estadísticamente significativas en los antecedentes de ACV y cáncer en el grupo no SAHS.



Tabla 31. Antecedentes de patología dermatológica en pacientes con CEC en relación a la presencia de SAHS.

	No SAHS=54 n (%)	Sí SAHS=58 n (%)	P value
<b>Patología dermatológica</b>			
No	23 (42.6%)	27 (46.6%)	0.674
Sí	31 (57.4%)	31 (53.4%)	
<b>Tipo de lesión cutánea</b>			
Queratosis actínica	5 (9.3%)	9 (15.5%)	0.363
Carcinoma basocelular	7 (13.0%)	8 (13.8%)	
Carcinoma Epidermoide	5 (9.3%)	1 (1.7%)	
Varios	13 (24.1%)	10 (17.2%)	
Dermatosis crónicas	1 (1.9%)	3 (5.2%)	

No se observaron diferencias respecto a la prevalencia de patología dermatológica que presentaron los pacientes.

Tabla 32. Comparación de las características clínicas relacionadas con el CEC en relación a la presencia de SAHS, excluyendo pacientes con desaturación mantenida nocturna

	NO SAHS=54 Media ± SD n (%)	SI SAHS=58 Media ± SD n (%)	p-value
<b>Localización</b>			
<i>Pabellón auricular/labio</i>	9 (16.7%)	12 (20.7%)	
<i>Resto localizaciones</i>	45 (83.3%)	46 (79.3%)	0.586
<b>Tamaño (cm)</b>	1.87 ± 1.98	1.63 ± 1.51	0.462
<b>Tasa de crecimiento (mm*sem<sup>-1</sup>)</b>	1.25 ± 1.30	1.17 ± 1.25	0.747
<b>Tiempo de evolución (meses)</b>			
≤ 2	16 (29.6%)	17 (29.3%)	
2.1-4	14 (25.9%)	14 (24.1%)	
4-11.9	9 (16.7%)	13 (22.4%)	
≥ 12	15 (27.8%)	14 (24.1%)	0.885
<b>Existencia de queratosis actínicas pretumorales</b>			
<i>No</i>	52 (96.3%)	44 (75.9%)	
<i>Queratosis actínicas</i>	2 (3.7%)	14 (24.1%)	0.002
<b>Aparición de 2º CEC durante el estudio</b>	3 (5.6%)	6 (10.3%)	0.352

En el grupo SAHS hubo una menor prevalencia de “inexistencia de lesión” con 74.1% respecto al 91.7% del grupo de no SAHS; también encontramos mayor frecuencia de pacientes que presentaron queratosis actínicas previas a la aparición del tumor, concretamente un 24.1% (p=0.002), respecto al grupo no SAHS.

Tabla 33. Comparación de las características anatómo-patológicas del CEC en relación a la presencia de SAHS, excluyendo pacientes con desaturación mantenida nocturna

	NO SAHS=54 Media $\pm$ SD n (%)	SÍ SAHS=58 Media $\pm$ SD n (%)	p-value
<b>Índice de Breslow (mm)</b>	4.187 $\pm$ 2.99	3.824 $\pm$ 2.71	0.493
<b>Índice de Clark</b>			
I	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0.296
II	4 (6.7%)	10 (17.2%)	
III	16 (26.7%)	16 (27.6%)	
IV	28 (46.7%)	20 (34.5%)	
V	12 (20.0%)	11 (19.0%)	
<b>Asociación Tumoral</b>			
Nada	3 (5.6%)	3 (5.2%)	
Elastosis solar	34 (63.0%)	28 (48.3%)	
Queratosis actínica	9 (16.7%)	15 (25.9%)	
Queilitis	0 (0.0%)	3 (5.2%)	
CE in situ	3 (5.6%)	3 (5.2%)	
Varios	5 (9.3%)	6 (10.3%)	0.412
<b>Necrosis</b>	3 (5.6%)	5 (8.6%)	0.529
<b>Neovascularización</b>	11 (20.4%)	10 (17.2%)	0.672
<b>Invasión perineural</b>	5 (9.3%)	2 (3.4%)	0.253
<b>Invasión linfovascular</b>	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0.332
<b>Grado de diferenciación</b>			
Bien diferenciado	36 (66.7%)	38 (65.5%)	
Moderadamente diferenciado	17 (31.5%)	18 (31.0%)	
Pobremente diferenciado	1 (1.9%)	2 (3.4%)	0.872
<b>Morfología</b>			
Queratósico	21 (38.9%)	27 (46.6%)	
Nodular	13 (24.1%)	10 (17.2%)	
Ulcerado	10 (18.5%)	9 (15.5%)	
Verrucoso	4 (7.4%)	5 (8.6%)	
Aplanado	0 (0.0%)	3 (5.2%)	
Células claras	0 (0.0%)	1 (1.7%)	
Varios	5 (9.3%)	1 (1.7%)	
Otros	1 (1.9%)	2 (3.4%)	0.318

Las características anatómo-patológicas del CEC fueron similares en ambos grupos, sin encontrar diferencias en relación a tener o no SAHS.

*Tabla 34. Presencia de queratosis actínicas/queilitis en la zona peritumoral respecto a la presencia de SAHS*

	<b>No SAHS=54</b> n (%)	<b>Sí SAHS=58</b> n (%)	p-value
<b>Queratosis actínicas/queilitis</b>			
<b>Sí</b>	9 (16.7%)	18 (31.1%)	0.075
<b>No</b>	45 (83.3%)	40 (68.9%)	

Se observó que en el grupo de SAHS había una mayor prevalencia de queratosis actínicas o queilitis (si el tumor era localizado en labio), con tendencia a la significación estadística (p=0.075).

## 6. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES EN RELACIÓN AL GRADO DE IAH.

Tabla 35. Distribución de los pacientes en función del grado de IAH

	IAH<10	IAH 10-14.9	IAH 15-29.9	IAH≥30	P- value*
<b>Frecuencia n</b>	53	16	28	21	
<b>Porcentaje %</b>	44.9%	13.6%	23.7%	17.8%	<0.001

\*Test de homogeneidad

Se observó que más de la mitad de los pacientes tenían un IAH considerado patológico, es decir, por encima de 10, aunque sin encontrar diferencias en las características demográficas, fototipo y fotoexposición en función de la gravedad del nivel del IAH (tabla 36).

Tabla 36. Características demográficas, fototipo y fotoexposición de los pacientes en relación al grado de IAH

	IAH<10 Media ± SD n (%)	IAH 10-14.9 Media ± SD n (%)	IAH 15-29.9 Media ± SD n (%)	IAH≥30 Media ± SD n (%)	P- value
<b>Sexo</b>					
Masculino	41 (77.4%)	7 (43.8%)	19 (67.9%)	14 (66.7%)	
Femenino	12 (22.6%)	9 (56.3%)	9 (32.1%)	7 (33.3%)	0.089
<b>Edad</b>	76.94 ±11.26	77.19 ± 9.96	79.39 ± 6.42	77.43 ± 10.5	0.763
<b>FOTOTIPO*</b>					
I	8 (15.1%)	2 (12.5%)	5 (17.9%)	8 (38.1%)	
II	36 (67.9%)	12 (75%)	19 (67.9%)	10 (47.6%)	
III	9 (17.0%)	2 (12.5%)	4 (14.3%)	3 (14.3%)	
IV	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.398
<b>Fotoexposición</b>					
Leve	22 (41.5%)	5 (31.3%)	8 (28.6%)	8 (38.1%)	
Moderada	16 (30.2%)	7 (43.8%)	6 (21.4%)	9 (42.9%)	
Intensa	15 (28.3%)	4 (25.0%)	14 (50.0%)	4 (19.0%)	0.242

\*Según escala de Fitzpatrick

Tabla 37. Hábitos tóxicos y datos antropométricos de los pacientes en relación al grado de IAH.

	IAH<10 Media ± SD n (%)	IAH 10-14.9 Media ± SD n (%)	IAH 15-29.9 Media ± SD n (%)	IAH≥30 Media ± SD n (%)	p-value
<b>Exposición tabáquica</b>					
Nunca	34 (64.2%)	10 (62.5%)	17 (60.7%)	14 (60.7%)	
<10	2 (3.8%)	2 (12.5%)	2 (7.1%)	0 (0%)	
10-20	6 (11.3%)	0 (0%)	1 (3.6%)	3 (14.3%)	
>20	11 (20.8%)	4 (25.0%)	8 (28.6%)	4 (19.0%)	0.591
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.10±4.26	27.70±5.30	28.30 ± 3.49	28.77 ± 3.23	0.371
<b>Cuello (cm)</b>	39.34±3.95	39.56±5.24	40.04 ± 3.55	39.43 ± 3.82	0.903
<b>Abdomen (cm)</b>	99.81±11.39	102.62±10.13	104.39±8.89	106.57±9.78	0.058
<b>Alcohol (unid/día)</b>	0.13±0.44	0.19±0.75	0.57 ± 1.23	0.24 ± 0.76	0.124

Se observó diferencias en cuanto al perímetro abdominal, mostrando una tendencia a un incremento progresivo en los grupos con IAH más elevado ( $p=0.058$ ). No hubo diferencias respecto a comorbilidad respiratoria o de otro tipo (tablas 38 y 39).

Tabla 38. Antecedentes de patología respiratoria y otras comorbilidades en pacientes con CEC en relación al grado de IAH.

	IAH<10 Media $\pm$ SD n (%)	IAH 10-14.9 Media $\pm$ SD n (%)	IAH 15-29.9 Media $\pm$ SD n (%)	IAH $\geq$ 30 Media $\pm$ SD n (%)	P- value
<b>Patología respiratoria</b>					
<i>Ninguna</i>	46 (86.8%)	15 (93.8%)	25 (89.3%)	19 (90.5%)	
<i>EPOC</i>	5 (9.4%)	1 (6.3%)	2 (7.1%)	1 (4.8%)	
<i>Asma</i>	1 (1.9%)	0 (0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
<i>Intersticio</i>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.6%)	1 (4.8%)	
<i>Tbc</i>	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.919
<b>HTA</b>	33 (62.3%)	8 (50.0%)	22 (78.6%)	12 (57.1%)	0.221
<b>DM</b>	18 (34.0%)	5 (31.3%)	10 (35.7%)	9 (42.9%)	0.879
<b>Dislipemia</b>	16 (30.2%)	5 (31.3%)	7 (25.0%)	5 (23.8%)	0.915
<b>Cardiopatía</b>	13 (24.5%)	2 (12.5%)	5 (17.9%)	4 (19.0%)	0.727
<b>ACV</b>	7 (13.2%)	0 (0%)	1 (3.6%)	2 (9.5%)	0.271
<b>Cancer</b>	4 (7.5%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.289
<b>Insuficiencia renal</b>	4 (7.5%)	0 (0%)	3 (10.7%)	0 (0.0%)	0.292
<b>Enfermedad inflamatoria</b>	1 (1.9%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)	3 (14.3%)	0.062
<b>Trasplante</b>	3 (5.7%)	0 (0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0.475
<b>Enfermedad vascular periférica</b>	1 (1.9%)	0 (0%)	3 (10.7%)	1 (4.8%)	0.227
<b>Infección crónica</b>	3 (5.7%)	0 (0%)	1 (3.6%)	1 (4.8%)	0.797
<b>Trastornos hematológicos</b>	3 (5.7%)	1 (6.3%)	2 (7.1%)	0 (0.0%)	0.693
<b>Síndrome metabólico</b>	19 (35.8%)	7 (46.7%)	11 (40.7%)	10 (52.6%)	0.607

Tabla 39. Antecedentes de patología dermatológica en pacientes con CEC en relación al grado de IAH.

	IAH <10 Media ± SD n (%)	IAH 10-14.9 Media ± SD n (%)	IAH 15-29.9 Media ± SD n (%)	IAH ≥30 Media ± SD n (%)	P- value
<b>Patología dermatológica</b>					
No	22 (41.5%)	8 (50.0%)	16 (57.1%)	6 (28.6%)	0.225
Sí	31 (58.5%)	8 (50.0%)	12 (42.9%)	15 (71.4%)	
<b>Tipo de lesión cutánea</b>					
Queratosis actínica	4 (7.5%)	1 (6.3%)	5 (17.9%)	4 (19.0%)	0.202
Basoceular	8 (15.1%)	2 (12.5%)	2 (7.1%)	4 (19.0%)	
Epidermoide	5 (9.4%)	0 (0%)	1 (3.6%)	0 (0.0)	
Varios	14 (26.4%)	3 (18.8%)	3 (10.7%)	6 (28.6%)	
Dermatosis crónicas	0 (0%)	2 (12.5%)	1 (3.6%)	1 (4.8%)	



Tabla 40. Comparación de las características clínicas relacionadas con el CEC en relación al grado de IAH

	IAH <10 Media ± SD n (%)	IAH <15 Media ± SD n (%)	IAH 15-29.9 Media ± SD n (%)	IAH ≥30 Media ± SD n (%)	P- value
<b>Localización</b>					
<i>Pabellón auricular/labio</i>	11 (20.8%)	3 (18.8%)	5 (17.9%)	5 (23.8%)	
<i>Resto localizaciones</i>	42 (79.2%)	13 (81.3%)	23 (82.1%)	16 (76.2%)	0.961
<b>Tamaño (cm)</b>	1.61 ± 1.27	1.45 ± 0.88	2.28 ± 2.87	1.37 ± 0.77	0.215
<b>Tasa crec (mm*sem<sup>-1</sup>)</b>	1.18 ± 1.32	1.67 ± 1.69	1.20 ± 1.17	0.76 ± 0.54	0.185
<b>Tiempo evolución (m)</b>					
≤ 2	15 (28.3%)	6 (37.5%)	8 (28.6%)	5 (23.8%)	
2.1-4	14 (26.4%)	4 (25.0%)	6 (21.4%)	6 (28.6%)	
4-11.9	8 (15.1%)	3 (18.8%)	6 (21.4%)	5 (23.8%)	
≥ 12	16 (30.2%)	3 (18.8%)	8 (28.6%)	5 (23.8%)	0.984
<b>Lesión previa al tumor</b>					
<i>No</i>	49 (92.5%)	12 (75.0%)	21 (75.0%)	16 (76.2%)	
<i>Queratosis actínicas</i>	2 (3.8%)	4 (25%)	7 (25.0%)	4 (19.0%)	
<i>Eccema de éstasis</i>	1 (1.9%)	0 (0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	
<i>Otras</i>	1 (1.9%)	0 (0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.209
<b>2º CEC durante el estudio</b>	3 (5.7%)	2 (12.5%)	2 (7.1%)	2 (9.5%)	0.814

No encontramos diferencias en la distribución de estas características entre los tres grupos.

Tabla 41. Comparación de las características anatómo-patológicas del CEC en relación al grado de IAH

	IAH<10 Media±SD n (%)	IAH 10-14.9 Media ± SD n (%)	IAH 15-29.9 Media ± SD n (%)	IAH≥30 Media ± SD n (%)	P- value
<b>Índice de Breslow (mm)</b>	4.06±2.77	3.73 ± 2.67	4.40 ± 3.54	3.55 ± 2.22	0.748
<b>Índice de Clark</b>					
I	0 (0%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
II	4 (7.5%)	2 (12.5%)	4 (14.3%)	4 (19.0%)	
III	16(30.2%)	3 (18.8%)	5 (17.9%)	8 (38.1%)	
IV	23(43.4%)	7 (43.8%)	10 (35.7%)	8 (38.1%)	
V	10(18.9%)	3 (18.8%)	9 (32.1%)	1 (4.8%)	0.207
<b>Asociación Tumoral</b>					
Nada	3 (5.7%)	1 (6.3%)	2 (7.1%)	1 (4.8%)	
Elastosis solar	30(56.6%)	7 (43.8%)	16 (57.1%)	10 (47.6%)	
Queratosis actínica	10(18.9%)	5 (31.3%)	7 (25.0%)	4 (19.0%)	
Queilitis	0 (0%)	1 (6.3%)	1 (3.6%)	1 (4.8%)	
CE in situ	3 (5.7%)	0 (0%)	0 (0.0%)	3 (14.3%)	
Varios	7 (13.2%)	2 (12.2%)	2 (7.1%)	2 (9.5%)	0.756
<b>Necrosis</b>	3 (5.7%)	2 (12.5%)	1 (3.6%)	2 (9.5%)	0.650
<b>Neovascularización</b>	13(24.5%)	2 (12.5%)	5 (17.9%)	3 (14.3%)	0.622
<b>Invasión perineural</b>	5 (9.4%)	1 (6.3%)	1 (3.6%)	0 (0.0%)	0.428
<b>Invasión linfocascular</b>	0 (0%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.092
<b>Grado de diferenciación</b>					
Bien diferenciado	38(71.7%)	44 (68.8%)	20 (71.4%)	11 (52.4%)	
Moderadamente diferenciado	14(26.4%)	4 (25.0%)	7 (25.0%)	10 (47.6%)	
Pobremente diferenciado	1 (1.9%)	1 (6.3%)	1 (3.6%)	0 (0.0%)	0.505
<b>Morfología</b>					
Queratótico	18(34.0%)	10 (62.5%)	12 (42.9%)	10 (47.6%)	
Nodular	13(24.5%)	0 (0%)	7 (25.0%)	5 (23.8%)	
Ulcerado	10(18.9%)	0 (0%)	5 (17.9%)	4 (19.0%)	
Verrucoso	6 (11.3%)	2 (12.5%)	2 (7.1%)	1 (4.8%)	
Aplanado	0 (0%)	2 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	
Células claras	0 (0%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	
Varios	5 (9.4%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Otros	1 (1.9%)	1 (1.4%)	2 (7.1%)	0 (0.0%)	0.042

Respecto a las características anatómo-patológicas del tumor, se han encontrado diferencias en cuanto a la morfología, predominando la

queratósica (62.5%) en el grupo de IAH 10-14.9, seguida de la verrucosa y aplanada; en el resto de grupos predomina también la morfología queratósica, aunque seguida de la nodular y la ulcerada ( $p=0.042$ ). En cuanto a la diferenciación tumoral, el grupo de IAH  $\geq 30$  tuvo una prevalencia mayor de tumores moderadamente diferenciados (47.6%) aunque no llega a alcanzar significación estadística.

## 7. FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DESARROLLO DEL CARCINOMA EPIDERMOIDE DE ALTO RIESGO.

### 7.1. ESTUDIO BIVARIANTE.

Tabla 42. Odds ratio cruda de desarrollar un CEC de alto riesgo en relación a la edad

Edad por grupos	ORc	(95% IC)
Q1 < 72 años	Ref	
Q2 72-84.9 años	<b>2.24</b>	(0.91-5.51) <sup>†</sup>
Q3 $\geq$ 85	<b>4.48</b>	(1.48-13.59) <sup>‡</sup>

†p = 0,079  
‡p = 0,008

La edad elevada se asoció al desarrollo de CEC de alto riesgo; al dividir esta característica por cuartiles según su distribución en la población con CEC estudiada, se observó que a mayor edad, mayor era el riesgo de desarrollar la variante alto riesgo. En el grupo de mayor edad ( $\geq$  85 años) el riesgo se cuadruplicó, siendo de 4.48 (IC 95% 1.48-13.59).

Tabla 43. Odds ratio cruda de desarrollar un CEC de alto riesgo en función del sexo

<b>Sexo</b>	<b>ORc</b>	<b>(95% IC)</b>
Mujer	Ref	
Hombre	<b>1.89</b>	(0.857-4.188) <sup>†</sup>

<sup>†</sup>p = 0,114

Tabla 44. Odds ratio cruda de desarrollar un CEC de alto riesgo respecto a la intensidad de la fotoexposición

<b>Fotoexposición</b>	<b>ORc</b>	<b>(95% IC)</b>
Leve	Ref	
Moderada	<b>0.8</b>	(0.33-1.95) <sup>†</sup>
Intensa	<b>1.54</b>	(0.61-3.93) <sup>‡</sup>

<sup>†</sup>p = 0,636

No encontramos un riesgo mayor para desarrollar CECAR en relación al sexo ni a la intensidad de la fotoexposición (tablas 41 y 42).

Tabla 45. Odds ratio cruda de desarrollar un CEC de alto riesgo respecto a la localización

Localización	ORc	(95% IC)
Tronco, extremidades	Ref	
Cabeza y cuello	<b>4.12</b>	(1.72-9.85) <sup>†</sup>

<sup>†</sup>p = 0,001

Al calcular el riesgo de desarrollar un CECAR en función de la localización se observó que aquellos que se presentaron el tumor en cabeza y cuello cuadruplicaban el riesgo respecto al resto de localizaciones, que se consideró el grupo de referencia, siendo este resultado estadísticamente significativo.

Tabla 46. Odds ratio cruda de desarrollar un CEC de alto riesgo en el grupo de exposición tabáquica > 20 a/p respecto al grupo <20 a/p

Exposición tabáquica	ORc	(95% IC)
Grupo 1: < 20 a/p*	Ref	
Grupo 2: > 20 a/p*	<b>3.42</b>	(1.01-13.67)

\*a/p= años/paquete

La mayor exposición tabáquica (>20 años/paquete) supuso un riesgo elevado para desarrollar CECAR.

Tabla 47. Odds ratio cruda de desarrollar un CEC de alto riesgo en función de la tasa de crecimiento

Tasa de crecimiento (mm*sem <sup>-1</sup> )	ORc	(95% IC)
Q1 < 0,33	Ref	
Q2 0,33-0,70	2.48	(0.87-7.11) <sup>†</sup>
Q3 0,71-1,5	2.18	(0.79-6.02) <sup>‡</sup>
Q4 > 1,5	<b>4.58</b>	<b>(1.43-14.60)<sup>⌈</sup></b>

<sup>†</sup>p = 0,090; <sup>‡</sup>p = 0,133; <sup>⌈</sup>p = 0,010; Q = cuartil

Al estratificar la variable por cuartiles en función de su distribución en la población con CEC estudiada, se observó que aquellos que presentaron una mayor tasa de crecimiento (Q4) presentaron un OR de 4.58 de desarrollar un CEC de alto riesgo, siendo este resultado estadísticamente significativo, es decir, que las tasa de crecimiento más elevado se asoció al desarrollo un CEC de alto riesgo.

Tabla 48. Odds ratio cruda de desarrollar un CE de alto riesgo en presencia de elastosis solar en el tejido peritumoral

Elastosis solar	ORc	(95% IC)
NO	Ref	Ref
SI	<b>2.08</b>	(1-4.42)

La presencia de elastosis solar en el tejido peritumoral se asoció a mayor riesgo de desarrollar CECAR.

Tabla 49. Coeficiente de correlación de Pearson ( $r$ ) entre IAH y Breslow, e IAH y velocidad de crecimiento

	IAH	p-value*
Breslow	-0.057	0.537
Velocidad crecimiento	-0.057	0.541

\* Test de correlación lineal de Pearson

Tabla 50. Coeficiente de correlación de Pearson ( $r$ ) entre ODI y Breslow, y ODI velocidad de crecimiento

	ODI	p-value*
Breslow	-0.119	0.200
Velocidad crecimiento	-0.013	0.893

\* Test de correlación lineal de Pearson



No se ha encontrado asociación lineal entre la gravedad de la hipoxia intermitente existente en pacientes con SAHS, medido a través de las variables oximétricas IAH y ODI, y el espesor tumoral, medido a través del Breslow (tablas 47 y 48).

*Tabla 51. Coeficiente de correlación de Pearson (r) entre niveles de VEGF plásmático e IAH, ODI, TC 90 y saturación mínima.*

	VEGF	p-value*
IAH	-0.040	0.685
ODI	-0.018	0.854
TC 90	-0.020	0.843
Sat min	0.087	0.382

\*Test de correlación de Pearson

No hemos encontrado asociación entre la los niveles de VEGF plasmáticos y los parámetros de la PGR.

## 7.2. ESTUDIO MULTIVARIANTE.

Tabla 52. Odds ratio de desarrollar un CEC de alto riesgo en función del sexo ajustado por edad.

Sexo	OR ajustada	(95% IC)
Mujer	Ref	
Hombre	<b>2.14</b>	(0.92-4.94) <sup>†</sup>

<sup>†</sup>p = 0,074

Tabla 53. Odds ratio de desarrollar un CEC de alto riesgo en función del sexo ajustado por edad y hábito tabáquico.

Sexo	OR ajustada	(95% IC)
Mujer	Ref	
Hombre	<b>1.63</b>	(0.64-4.07) <sup>†</sup>

<sup>†</sup>p = 0,297

No hubo un riesgo elevado de desarrollar CECAR en función del sexo ajustado por edad y hábito tabáquico.

Tabla 54. Odds ratio de desarrollar un CEC de alto riesgo respecto a la localización ajustada por edad, sexo, IMC y fotoexposición.

Localización	OR ajustada	(95% IC)
Resto de localizaciones	Ref	
Cabeza y cuello	<b>3.38</b>	(1.31-8.66) <sup>†</sup>

<sup>†</sup>p = 0,011

La OR de presentar la variante alto riesgo es 3.38 veces superior en cabeza y cuello que en el resto de localizaciones, ajustado por edad, sexo, IMC y fotoexposición.

Tabla 55. Odds ratio de desarrollar un CEC de alto riesgo en el grupo de exposición tabáquica > 20 a/p respecto al grupo de no fumadores, ajustada por edad y sexo

Exposición tabáquica	OR ajustada	(95% IC)
Grupo A: no fumadores	Ref	
Grupo B: > 20 a/p	<b>3.63</b>	(1.10-11.96) <sup>‡</sup>

<sup>‡</sup>p=0.034

El riesgo de desarrollar CECAR fue mayor en el grupo de pacientes con mayor exposición tabáquica (tabla 46) y se confirma elevado al ajustar por edad y sexo (tabla 55).

Tabla 56. Odds ratio de desarrollar un CEC de alto riesgo en función de la tasa de crecimiento ajustada por edad y sexo

Tasa de crecimiento (mm*sem <sup>-1</sup> )	OR ajustada	(95% IC)
Q1 < 0,33	Ref	
Q2 0,33-0,70	2,35	(0.78-7.15) <sup>†</sup>
Q3 0,71-1,5	2,01	(0.68-5.93) <sup>‡</sup>
Q4 > 1,5	<b>5.73</b>	(1,64-20.0) <sup>⌈</sup>

<sup>†</sup>p = 0,13; <sup>‡</sup>p = 0,20; <sup>⌈</sup>p = 0,006; Q= cuartil

Al ajustar por edad y sexo se observó que la OR de desarrollar un CECAR en el grupo de mayor tasa de crecimiento era muy superior respecto al grupo de menor tasa de crecimiento (p=0.006).

Tabla 57. Odds ratio de desarrollar CEC de alto riesgo en función de la presencia de SAHS ajustado por edad, sexo e IMC.

	OR ajustada	(95% IC)
SAHS	0.887	(0.309-2.54) <sup>†</sup>

<sup>†</sup>p = 0.824; <sup>‡</sup>p = 0,472

No hemos encontrado asociación entre la presencia de SAHS y el desarrollo de la variante alto riesgo.

8. VALIDEZ DIAGNÓSTICA DEL TEST DE EPWORTH PARA PREDECIR LA SOSPECHA DE SAHS EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA.

Tabla 58. Puntuación del Test de Epworth en los grupos SAHS y no SAHS

Test de Epworth	NO SAHS	SÍ SAHS
< 12	43 (71.7%)	38 (46.9%)
≥ 12	17 (28.3%)	20 (34.5%)

P=0.472, Test de Chi<sup>2</sup>

**Sensibilidad:** 34.5% (22.8-48.2)

**Especificidad:** 71.7% (58.4-82.2)

**Valor predictivo positivo:** 54.1% (37.1-70.2)

**Valor predictivo negativo:** 53.1% (41.7-64.1)

Tras evaluar la validez interna y externa del Test de Epworth como test predictivo de la presencia de SAHS en el paciente, se observó que la proporción de los pacientes con SAHS que presentaban un Test de Epworth ≥ 12 era bastante bajo (sensibilidad=34.5%). La proporción de los pacientes sin SAHS que presentaron el test de Epworth inferior a 12 fue mayor (especificidad 71.7%), es decir, que la prueba es más específica que sensible (mayor capacidad de descartar a los pacientes no SAHS si el resultado del test

presentaba una puntuación por debajo de 12), aunque tampoco se consideró elevada.

La probabilidad de padecer SAHS cuando el Test de Epworth era mayor o igual a 12 fue tan sólo de 54.1%; la probabilidad de no padecer SAHS cuando el Test de Epworth era inferior a 12 fue del 53.1%. Por lo tanto, ambos resultados dieron una validez externa al test muy baja.

#### 9. PREVALENCIA DEL SAHS EN PACIENTES CON CEC: RIESGO COMPARADO CON LA POBLACIÓN GENERAL.

*Tabla 59. Comparación de datos de prevalencia de SAHS con estudio de referencia*

<b>Prevalencia SAHS</b>	<b>OR</b>	<b>(95% IC)</b>
<i>Durán et al</i> <sup>131</sup>	Ref	
Nuestro estudio	<b>3.84‡</b>	(IC 2.50-5.92)

‡Fracción atribuible del 74% (IC 95% 60.0-83.1)

Comparándolo con estudio de referencia<sup>131</sup>, el riesgo de presentar SAHS en nuestra población con CEC es mayor que en la población general.

## *Discusión*





## 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, ANTROPOMÉTRICAS Y COMORBILIDADES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.

El perfil del paciente con CEC de nuestro estudio es de un varón de edad media avanzada, entorno a los 77 años, con un fototipo I-II. Comparándolo con estudios epidemiológicos previos realizados en tanto en España como en otros países<sup>4,5,6,7,8,9,10,14,18,19,21</sup>, los datos se corresponden con estas publicaciones, coincidiendo en que este tumor se presenta en edades avanzadas de la vida y en aquellos pacientes con pieles claras y mayor riesgo de quemaduras solares tras fotoexposiciones prolongadas (grupos I y II). No obstante, en cuanto al nivel de fotoexposición, la distribución fue muy similar en todos los grupos, dato que sí difiere respecto a diversas publicaciones que describen una mayor incidencia de este tipo de tumor en pacientes que han estado sometidos a fotoexposiciones intensas, tanto en el ámbito laboral (fotoexposición ocupacional) como en el recreacional y ocio (deportes al aire libre, fotoexposición estival, cabinas de bronceado)<sup>22,23,24,27</sup>.

Respecto a las **características antropométricas**, destacamos la elevada prevalencia de sobrepeso y obesidad, que en total suman un 76.3% del total de todos los pacientes estudiados; estos datos coinciden con estudios de poblaciones ancianas similares<sup>132,133</sup>. Por lo tanto, dada la congruencia de nuestros resultados respecto a los datos publicados previamente, y sobretodo

resaltando que nuestra población es fundamentalmente anciana, nos planteamos si no sería necesario establecer otros indicadores antropométricos que se ajusten más a las características de este sector poblacional o, al menos, la conveniencia de un ajuste en los valores de normalidad de este índice (IMC) de evaluación tanto de sobrepeso como de la obesidad en el anciano.

Respecto al **perímetro abdominal** se nos plantea la misma incertidumbre; un elevado porcentaje de hombres y la totalidad de las mujeres en nuestro estudio excedieron el límite que la “*National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel III report (ATP III)*”<sup>130</sup> establece para el perímetro abdominal, a partir del cual el riesgo de desarrollar patología cardiovascular es más elevado (102 cm en hombres y 88 cm en mujeres).

En cuanto al **hábito tabáquico**, el 36.4% fueron o habían sido fumadores, presentando el 63.8% de este grupo una exposición tabáquica intensa (más de 20 años/paquete), siendo la gran mayoría de las personas fumadoras hombres. No encontramos datos exactos de prevalencia poblacional de personas ex-fumadoras en grupos de edad similar, aunque sí pudimos comparar con los datos de población fumadora “activa” extraídos del Instituto Nacional de Estadística de España (INE) en los que alrededor del 21% en el grupo de edad comprendido entre 65 y 74 años, y un 10% en el comprendido entre los 75 y

84 años eran fumadores activos; por lo tanto, y suponiendo que entre un 10-15% de pacientes hubieran podido abandonar el hábito tabáquico en las últimas décadas de su vida, es posible que los datos obtenidos en nuestra población pudieran ser similares a la media española.

En cuanto a las **comorbilidades** y otras enfermedades de nuestra población con CEC:

- La prevalencia de **HTA** fue similar a lo encontrado en publicaciones previas en población general, que cifran este dato alrededor del 55-70%<sup>134,135,136</sup>.

- Respecto a la **diabetes mellitus tipo 2** (DM tipo II), los datos que objetivamos de la Encuesta Europea de Salud del año 2009 para España en grupos de edad avanzada fueron los siguientes: para grupo de edad entre 65 y 74 años, la prevalencia de diabetes mellitus fue del 17.6%; en el grupo de edad igual o mayor de 75 años fue del 20.4%, cifras que son inferiores a los datos que obtuvimos en nuestro estudio, donde la prevalencia es del 35.6%. Igualmente, se comparó con los datos de prevalencia de DM en ancianos en Estados Unidos, siendo los datos similares, con una prevalencia en esa población del 21.6%<sup>137</sup>, inferior a la obtenida en nuestro estudio.

- En cuanto a la **dislipemia**, otras publicaciones obtuvieron cifras de prevalencia para los grupos de edad más avanzada entorno al 30%<sup>138,139</sup>,

similares a los resultados que obtuvimos en nuestro estudio (prevalencia entorno al 28%).

- En cuanto a las cifras de prevalencia de **cardiopatía isquémica y eventos cerebrovasculares**, igualmente nuestros datos fueron muy similares a lo publicado previamente<sup>139</sup>; en la primera entidad nosotros obtuvimos una prevalencia del 20.3%, mientras que en el estudio referenciado entre el 14 y el 16.3%. Respecto a eventos cardiovasculares, nuestra prevalencia fue del 8.5% comparable a la que se refleja en dicho estudio, que se situó entre el 6.8 y el 17.9%.

## 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANATOMOPATOLÓGICAS DEL CARCINOMA EPIDERMOIDE EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA.

La mayoría de pacientes han presentado un tumor con un tamaño inferior a 2 cm; tan sólo el 18.5% se presentó en el momento del diagnóstico con un tamaño mayor a 2 cm. El tiempo de evolución desde que el paciente se percibió la lesión pudo variar entre menos de 2 meses hasta más de 1 año, sin que encontráramos diferencias en esta característica, lo que nos indica que en muchas ocasiones el paciente acude al dermatólogo cuando la lesión lleva meses de evolución, llegando a sobrepasar el año en el 27% de nuestros pacientes. En la literatura tan sólo hemos encontrado una publicación donde

determinan esta característica de temporalidad, que es la de *Kricker A. et al*<sup>140</sup>; al compararlos se observa que en nuestro estudio la cantidad de pacientes con tumores que sobrepasan el año de evolución es mayor que la suya (27% frente a 14%). Es posible que una de las causas de esta diferencia en el tiempo de evolución sea la demora que hay entre que el médico de atención primaria remite al paciente al especialista de dermatología y finalmente este lo atiende.

Respecto a la **localización** del tumor, nosotros hemos recogido más de un 70% en cabeza y cuello, prevalencia que dobló la objetivada por *Kricker et al* en el estudio comentado en líneas anteriores, ya que ellos encontraron un 37% de tumores en esta localización, respecto del resto.

La mayoría de los pacientes no objetivaron **lesión clínica previa** en la zona donde posteriormente desarrollarían el tumor. De los que sí se evidenció lesión, la mayoría eran queratosis actínicas, que correspondían aproximadamente al 14% de los pacientes estudiados; cuando este dato lo extrapolamos a lo que los patólogos han observado en el tejido peritumoral, efectivamente se confirmó esta bajo porcentaje de evidencia de queratosis actínica en los bordes o superficie tumoral, ya que sólo encontramos un 22% de los pacientes que la presentaban ( $p=0.075$ ). Este dato, a priori, puede parecer desconcertante, pues hasta hace relativamente poco la evolución tumoral del CEC se consideraba “clásica”, es decir, desde una queratosis

actínica grado I, que cada vez va adquiriendo más atipia epidérmica, hasta abarcar todo el espesor y convertirse en una queratosis actínica grado III, que es la que comienza a invadir la dermis y finalmente convertirse en un carcinoma epidermoide invasivo. Ahora bien, *Fernández-Figueras et al*<sup>45</sup> demuestran que el CEC invasivo puede desarrollarse a partir de una pequeña zona de displasia epidérmica que sólo afecta a la capa más basal de queratinocitos, lo que se denomina “**vía diferenciada**”, sin que necesariamente deba existir displasia moderada o severa en todo el espesor epidérmico. Muy probablemente lo que ha ocurrido en nuestro estudio es que muchos de los tumores se han desarrollado siguiendo esta vía patogénica diferenciada, y por lo tanto, clínicamente no ha llegado a percibirse la lesión precancerosa en forma de queratosis actínica; desde el punto de vista anatomopatológico, de igual forma, es probable que esta mínima atipia únicamente basal se haya considerado parte del carcinoma epidermoide, y no como una queratosis actínica, por lo que en la mayoría de los casos ha sido informada como “ausencia de queratosis actínica”.

En cuanto a la presencia de **elastosis solar** en el tejido peritumoral, la hallamos en el 53% de los tumores analizados. Debido a la falta de publicaciones que estudien esta característica en el CEC, tan solo hemos podido compararlo con el estudio publicado en 2010 de 222 carcinomas

espinocelulares de *Corbalán-Vélez et al*<sup>141</sup>, donde la elastosis solar, a diferencia de nuestro estudio, está presente en la mayoría de los tumores (97.3%), especificando además la profundidad de la misma, dato que nosotros no hemos recogido.

Respecto al **espesor tumoral**, medido a través del Índice de Breslow (profundidad en mm) y el Índice de Clark (estructura dérmica que alcanza el tumor en profundidad), se objetivó que más de la mitad de los tumores alcanzaban un nivel IV y V del Clark, es decir, que infiltraban hasta dermis reticular (el 40.3%) o el tejido celular subcutáneo (19.3%), siendo pocos los que se localizaron en los niveles más superficiales (I y II de Clark). El índice de Breslow medio fue de  $4.00 \pm 2.84$  mm, lo que nos indica que efectivamente la media del espesor tumoral era elevada. Dado que establecer el espesor tumoral en el estudio histopatológico del CEC no está generalizado ni estandarizado (a diferencia de otros tumores cutáneos malignos donde sí lo está, como el melanoma), en la mayoría de estudios no hallamos este dato. No obstante, hemos podido comparar nuestros resultados con el realizado por *Vasconcelos L et al*<sup>142</sup>, donde histológicamente se detalla el espesor tumoral, medido a través del Breslow, en un total de 79 carcinomas epidermoides cutáneos localizados en cabeza; en este estudio, el espesor medio fue de 3 mm, con un 64% del total de tumores por debajo de 4 mm, lo que indica que

en nuestra población, en general, el carcinoma epidermoide alcanzó una profundidad mayor.

Respecto al **grado de diferenciación** tumoral, en nuestro estudio un 68.1% eran bien diferenciados, seguido de un 29.4% de moderadamente diferenciados y un 2.5% de pobremente diferenciados, resultados que aproximadamente coinciden con estudios previos<sup>142,143</sup>, ocurriendo lo mismo con los datos de infiltración perineural y linfovascular.

En cuanto a la **morfología**, 82.2% de los CEC estudiados fueron considerados de morfología habitual (queratósico, nodular o ulcerado), correspondiendo al resto a subtipos clínicos de CEC descritos en la literatura como menos frecuentes<sup>46,47</sup> (verrucoso, de células claras, y otros). Un hallazgo diferente que hemos encontrado al compararlo con el estudio de *Vasconcelos L. et al* es la frecuencia de tumores ulcerados, que en nuestro caso fue del 16.1% respecto al 66.7% del estudio comentado.

La mayoría de tumores extirpados presentaron **márgenes quirúrgicos histológicos libres**, aunque las medidas del menor de los márgenes, tanto del lateral como del profundo, diferían bastante. Hasta el momento, no se ha establecido un protocolo de consenso que determine los márgenes quirúrgicos clínicos que deben estar libres de tumor, aunque desde hace



algunos años diversas publicaciones han estipulado que un límite correcto sería de 4 mm<sup>33,93,94</sup>. No obstante, hay autores como *Zitelli* y colaboradores<sup>91</sup> que consideran que para los tumores mayores de 2 cm este margen debe ampliarse a 6 mm. En nuestro estudio, tan sólo un 6% de tumores presentaron afectación el borde quirúrgico lateral y el 5% afectación del profundo tras su estudio histopatológico; del resto, el 24.6% de los tumores extirpados tenían un margen quirúrgico histológico lateral mayor a 4 mm, aunque este porcentaje ascendió al 50% si el tumor era mayor de 2 cm; si consideramos el borde quirúrgico profundo, la prevalencia de tumores con márgenes libres mayores a 4 mm fue del 38.2%. Comparándolo con el estudio de *Vasconcelos et al*<sup>142</sup>, nosotros obtuvimos mayor porcentaje de márgenes libres del tumor y de márgenes libres mayores de 4 mm en todos los casos. Aun así, el margen libre de tumor esperado debería ser mayor de 4 mm en todos los tumores extirpados; sería lógico pensar que parte de estos bajos porcentajes por encima de los límites de seguridad establecidos (4 mm), tanto en nuestro estudio como en el referenciado de *Vasconcelos*, fuera debido a que aunque clínicamente pudiéramos establecer un límite de 4 mm, es posible que microscópicamente se incluyeran lesiones indetectables; además, tras la extirpación quirúrgica de la pieza y su fijación en formol, esta experimenta una reducción de los márgenes por contracción de las fibras elásticas. En nuestro estudio, respecto a los tumores mayores de 2 cm, aquellos que

presentaron un margen quirúrgico histológico lateral libre de tumor mayor a 6 mm fue del 32%, y profundo del 22%.

### 3. CARACTERÍSTICAS NEUMOLÓGICAS, RESULTADOS DE LA POLIGRAFÍA RESPIRATORIA (PGR) Y VALIDEZ PRONÓSTICA DEL TEST DE EPWORTH.

La sintomatología clínica que habitualmente se asocia al SAHS en el individuo de mediana edad tienen un valor predictivo en el anciano más limitado, ya que, además de presentar una especificidad menor, muchas veces los síntomas son complicados de medir en edades avanzadas; de hecho, *Young et al*<sup>144</sup> demostraron que a partir de los 50 años en mujeres y sobre todo de los 70 en hombres, el porcentaje que desconoce si ronca es muy elevado, y lo mismo ocurría con la identificación de la presencia de apneas. En cuanto a la somnolencia excesiva diurna, es complicado establecer su relación con el SAHS en edades avanzadas ya que presenta de por sí una mayor prevalencia en el anciano, se considera un “síntoma normal” asociado a la senectud, y su medición a través de la escala de Epworth, que es la que habitualmente se emplea en el adulto de edad media para evaluar el grado de hipersomnía diurna, no está validado su uso en edades avanzadas, por lo que se debe

aplicar con cautela<sup>129</sup>. De hecho, en nuestro estudio el **Test de Epworth** ha obtenido una sensibilidad muy baja, lo que nos indicó que la capacidad del test para detectar pacientes con SAHS era muy débil; sin embargo, la especificidad fue más elevada, entorno al 72%, por lo que la capacidad para descartar los pacientes sin SAHS si la puntuación del test era por debajo de 12 era mayor. No obstante, la validez externa del test también fue muy deficiente, ya que la probabilidad de tener SAHS en los pacientes que obtuvieron una puntuación mayor de 12 en el test o la de no tener la enfermedad en aquellos que tenían una puntuación por debajo de esta cifra, fue aproximadamente del 50%, por lo que en nuestra experiencia el test de Epworth no pudo considerarse una prueba predictiva válida para detectar la presencia de hipersomnia asociada al SAHS en el anciano, de acuerdo con los resultados publicados por *Martínez-García et al*<sup>115</sup>.

Efectivamente, en nuestro estudio ha sido complicado valorar la **sintomatología asociada al SAHS** por los motivos comentados anteriormente; un elevado porcentaje de pacientes presentaron roncopatía crónica (61%), somnolencia diurna excesiva (28.8%) y nicturia (28%). La presencia de apneas objetivadas no pueden evaluarse como variable a estudio ya que muchos de nuestros pacientes dormían solos (por vivir con familiares o hijos, e incluso

ellos solos), y cuando convivían en pareja, era frecuente que ésta desconociera si realizaba pausas respiratorias.

Para el estudio de las características que presentaron nuestros pacientes con SAHS se decidió excluir 6 pacientes que mostraron una desaturación mantenida nocturna sin SAHS en la poligrafía respiratoria, ya que podían actuar como factor de confusión en los resultados.

Respecto a los parámetros nocturnos medidos mediante la PGR, hemos obtenido un 55.1% de pacientes con un **IAH  $\geq$  10** (considerado patológico). Comparándolo con el estudio de *Durán et al*<sup>131</sup>, en el que encontraron un valor de IAH  $\geq$  10 en la población entre 71 y 100 años entre el 62 y el 67% tras realización de polisomnografía, las cifras son muy similares, aunque nuestra prevalencia es algo menor, probablemente porque nuestra población comprendía un rango de edad más joven que el estudio de referencia; no obstante, si se consideran otros estudios<sup>145, 146</sup> donde se determinó la prevalencia de IAH  $\geq$  10 en pacientes mayores de 65 años, ésta oscila entre el 22 y el 23.9%, cifras muy inferiores a nuestros datos. De forma similar ocurre al comparar el IAH  $\geq$  30, ya que nosotros objetivamos un 17.8% de pacientes con este resultado y la prevalencia obtenida por *Durán et al*<sup>131</sup> fue entorno al 21-26%, cifras muy similares.

En nuestro estudio se ha diagnosticado SAHS a los pacientes con un IAH  $\geq 10$  en la PGR y que tenían al menos dos síntomas asociados a la enfermedad: roncopatía crónica, hipersomnias diurnas, HTA o deterioro cognitivo sin etiología clara, antecedente de enfermedad cardiovascular, cefalea matutina, entre otros<sup>106,118</sup>.

La **prevalencia de SAHS** en nuestros pacientes fue del 49.2% (IC 95% 39.89-58.46), muy superior a la atribuida en la población general de similar rango de edad<sup>115</sup>. Al comparar con el artículo de *Durán et al*<sup>131</sup>, que identificó una prevalencia de SAHS del 20%, obtuvimos un riesgo de SAHS en nuestra población con CEC respecto a la población general de 3.84 (IC 2.50-5.92), con una fracción atribuible del 74.0% (IC 95% de 60.0-83.1).

La presencia de SAHS fue de alrededor del 47% de los hombres y el 54% de las mujeres, siendo muy similar entre ambos. Este último dato coincide con lo publicado en la literatura, ya que en mujeres a partir de la menopausia tiende a igualarse la prevalencia de SAHS entre sexos<sup>116</sup> debido a los cambios tanto hormonales como antropométricos que desarrollan en la mujer durante este período.

En cuanto a las características antropométricas de nuestros pacientes con CEC que presentaban diagnóstico de SAHS, destacamos que el **IMC** era mayor que

en los no SAHS ( $p=0.019$ ), y también el **perímetro abdominal**, datos coincidentes con lo publicado hasta ahora en la literatura<sup>111,112,113</sup>. Sin embargo, no hemos encontrado una mayor prevalencia de HTA, diabetes mellitus ni enfermedades cardiovasculares en nuestros pacientes con SAHS, patologías que se relacionan con la presencia de esta enfermedad<sup>106,109,110,111</sup>, probablemente porque al ser un grupo de edad avanzada, la existencia de estas enfermedades en el grupo sin SAHS era muy prevalente también.

#### 4. CARACTERÍSTICAS Y FACTORES ASOCIADOS AL CARCINOMA EPIDERMOIDE DE ALTO RIESGO (CECAR).

Uno de los objetivos de nuestro estudio era establecer la **prevalencia de carcinoma epidermoide cutáneo considerado de alto riesgo** por la AJCC en la última edición de su manual<sup>49,87</sup>, es decir, aquellos que por sus características clínicas o anatómo-patológicas pasan de ser un estadio T1 a un T2, por las implicaciones pronósticas que determinan en nuestros pacientes ya que presentan un mayor riesgo de recidiva local, diseminación linfática e incluso metástasis. En nuestro caso, un **61.9%** de los tumores estudiados pertenecieron al grupo T2, es decir, que cumplieron criterios de “alto riesgo” por la AJCC. Un estudio publicado por *Chu M. B et al*<sup>143</sup> donde incluyeron 257

carcinomas epidermoides del departamento de dermatología del Centro Médico Universitario de *Sant Louis* (USA) y los analizaron según los criterios de la *AJCC* en la 7ª edición de su manual, obtuvieron que tan sólo el 13.9% pertenecían al estadio T2, una cifra muy inferior a la que obtuvimos nosotros. No obstante, en el citado estudio no tenían datos del Breslow ni del nivel de Clark de los tumores extirpados, por lo que la clasificación, bajo nuestro punto de vista, es inadecuada por la falta de estos dos datos que son criterios imprescindibles en la clasificación de la *AJCC*. Respecto a la localización, un 26% de nuestros tumores se localizaron en zonas consideradas de alto riesgo según la *AJCC*, frente a un 19.45% en el estudio de *Chu M. B et al*<sup>143</sup>. Otras características consideradas de alto riesgo que sí fueron reportadas en este estudio fueron la invasión perineural, que presentaban el 4.7% de sus tumores, siendo en nuestro estudio del 9.6%, y la pobre diferenciación histológica, que en su caso fue del 2.5% y en el nuestro del 4.1%, cifras muy similares ya que es un hallazgo muy poco frecuente. En cuanto al tamaño mayor de 2 cm, criterio único que considera la *AJCC* para pasar a un estadio T2, en el estudio referenciado reportan 13.5%, mientras que en nuestro caso fue del 18.5%. Todos estos datos indicaron que la prevalencia de CEC de alto riesgo o T2 fue mayor en nuestro estudio.

Un hallazgo que no hemos podido comparar con ningún estudio similar previo de carcinoma epidermoide, aunque sí lo hay sobre melanoma<sup>147</sup>, es la asociación de **elastosis solar** en el tejido peritumoral; en nuestro estudio hemos podido evidenciar que la presencia de esta característica se asoció a la variante alto riesgo.

En cuanto a otras características que definen el perfil del paciente que presenta un CEC de alto riesgo, hemos de señalar que no encontramos relación ni con la intensidad de la fotoexposición ni con el fototipo del paciente, así como tampoco con la presencia de otras comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia ni síndrome metabólico, lo cual nos indicaría que estas características no influirían en el desarrollo de un CEC de alto riesgo.

Sin embargo, la **edad avanzada** sí se asoció al desarrollo de un CEC de alto riesgo, siendo la edad media de este grupo en torno a 79 años y la del grupo de CEC de bajo riesgo o T1 de 74 años. De hecho, al estratificar nuestros pacientes en tres grupos de edad, observamos que en el de mayor edad (mayor o igual a 85 años), el riesgo de asociarse a un CEC de alto riesgo se cuadruplicó respecto al de menor edad (menos de 72 años). Este hecho se explicaría porque si consideramos la edad avanzada como un estado de inmunosupresión del paciente, es normal que a mayor edad, más



probabilidades tengan de presentar un tumor más agresivo porque la inmunosupresión es mayor, según afirman también *Corbalán-Vélez et al*<sup>141</sup>.

En cuanto al **sexo**, nosotros obtuvimos un mayor porcentaje de pacientes varones en el grupo de CEC de alto riesgo (74%), probablemente porque en general, en nuestro estudio predominó el sexo masculino, ya que al aplicar modelos de regresión logística múltiple no obtuvimos una asociación entre el sexo masculino y la variante alto riesgo.

La **localización** del CEC a la hora de considerarlo variante de alto riesgo también es tema de debate actualmente, ya que la *AJCC* considera sólo labio y pabellón auricular mientras que otros comités de expertos el resto de regiones cefálicas y el cuello<sup>48,50</sup>. De hecho, son múltiples las publicaciones que se centran sólo en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello para elaborar estudios de capacidad de metástasis y supervivencia de este tipo de tumor. En nuestro estudio hemos confirmado que efectivamente la variante CECAR se asoció fuertemente a la localización del tumor en cabeza y cuello, incluso considerando otros factores confusionales en el estudio multivariante.

Otra característica que estudiamos fue la **“velocidad” del crecimiento del tumor**; para ello, calculamos la **tasa de crecimiento tumoral** considerando el espesor tumoral (Breslow) y el tiempo desde el que el paciente o el

dermatólogo aprecian la lesión inicial hasta que es extirpado –definido en el apartado de metodología-. Hemos comprobado mediante análisis multivariante que el grupo de mayor velocidad de crecimiento (tasa de crecimiento mayor a  $1.5 \text{ mm} \cdot \text{sem}^{-1}$ ) quintuplicó el riesgo de asociación al CECAR, comparado con el grupo de menor velocidad de crecimiento. Este dato se corresponde con el que comunicaron *Martorell et al*<sup>148</sup> en el 42º Congreso Nacional de Dermatología y Venereología; ellos realizaron un estudio donde observaron que aquellos CEC que tenían una tasa de crecimiento mayor a 5 mm/mes, se asociaban a la variante alto riesgo. Ambos resultados son muy similares, ya que en nuestro estudio se asoció a partir de una tasa de crecimiento de 6 mm/mes, con la diferencia de que nosotros hemos considerado otras características que se asocian a esta variante de alto riesgo.

Otro hecho que hemos constatado es que el **hábito tabáquico** se asocia a la presencia de CEC de alto riesgo. Clásicamente, el tabaquismo se ha relacionado con una mayor incidencia de CEC<sup>149</sup>; no obstante, en los últimos años han habido varias publicaciones de estudios de cohortes<sup>28,29</sup> en los que no encontraron asociación entre el consumo de tabaco (considerando también intensidad, duración y tipo de tabaco) y la aparición de CEC. Como todos nuestros pacientes tienen CEC, no se ha podido establecer relación entre la incidencia de este tumor y el hábito tabáquico, pero lo que sí hemos

demostrado es que el consumo de tabaco, sobre todo en el grupo de pacientes con una **mayor intensidad tabáquica** (consumo de más de 20 años/paquete), se asoció a la variante alto riesgo, y esto se confirmó al realizar análisis multivariante con otros factores que podrían influenciar.

A diferencia de los resultados que *Martínez-García et al*<sup>150</sup> publicaron en su estudio relacionando los trastornos respiratorios del sueño y la agresividad del melanoma, nosotros no hemos encontrado asociación entre la tasa de crecimiento del CEC, el espesor tumoral y otros marcadores histológicos de malignidad con los parámetros de PGR de nuestros pacientes. Por lo tanto, no hemos encontrado relación entre la existencia de SAHS ni su gravedad, definido por los parámetros *Índice de apneas e hipopneas* (IAH) y el *Índice de desaturación de oxígeno* o *Oxigen desaturation index* (ODI), y las características que implican un peor pronóstico del CEC.

#### 5. POSIBLE RELACIÓN DE LA HIPOXIA INTERMITENTE EN LA PATOGENIA DEL CARCINOMA EPIDERMOIDE CUTÁNEO.

Los “factores inducibles por la hipoxia” o HIFs (*hipoxia inducible factors*) son mediadores esenciales en determinadas vías de señalización celular. En muchos modelos experimentales esta vía es un regulador de múltiples

procesos de la tumorigénesis, incluyendo la angiogénesis, la proliferación, el metabolismo, la facilitación de metástasis, la diferenciación y la respuesta al tratamiento con radioterapia. Por todo ello, la vía *HIF* se considera una vía activadora del crecimiento tumoral y su inhibición a menudo desemboca en una supresión tumoral<sup>151</sup>.

Así, uno de los aspectos que regula es la angiogénesis, ya que puede activar directamente la expresión de un gran número de factores pro-angiogénicos, incluyendo el factor de crecimiento vascular endotelial (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), los receptores del VEGF, angiopoyetinas, factores de crecimiento plaquetarios y metaloproteinasas de la matriz, entre otros. De todos ellos, el VEGF- $\alpha$  es el que cobra mayor importancia por sus potentes propiedades pro-angiogénicas en un gran número de tumores<sup>151</sup>. Siguiendo en esta línea, *Almendros* y colaboradores<sup>120</sup> plantearon la hipótesis de que una vía de progresión tumoral en los pacientes con SAHS podría ser el la síntesis y liberación sistémica de estos factores proangiogénicos inducidos por la hipoxia intermitente a la que están sometidos estos pacientes; así, estos factores proangiogénicos circulantes en el torrente sanguíneo podrían alcanzar las células tumorales y ser una vía de progresión tumoral de especial relevancia en pacientes con trastornos respiratorios del sueño.

Por todo ello, nosotros nos propusimos comprobar si los pacientes con SAHS presentaban niveles plasmáticos mayores del VEGF- $\alpha$ , y si existía una correlación entre estos niveles y las características que se asociaban a un peor pronóstico del carcinoma epidermoide cutáneo. Sin embargo, no encontramos ninguna relación, así como tampoco niveles más elevados del VEGF- $\alpha$  en los pacientes con CEC y mayor gravedad del SAHS. *Peled* y colaboradores<sup>152</sup> demostraron en un estudio realizado en pacientes con SAHS que los niveles plasmáticos de VEGF no se relacionaban con la gravedad del SAHS, aunque sí pudieron demostrar la asociación entre niveles séricos del VEGF y del cociente VEGF/plaquetas con el incremento de la edad de los pacientes. Por este motivo, es probable que la edad avanzada de forma homogénea en nuestros pacientes haya podido influir en la determinación del VEGF. Por otra parte, algunos autores<sup>117</sup> apoyan recientemente que las teorías de los mecanismos por los que el HIF facilita el crecimiento tumoral a través del incremento de los niveles del VEGF deben concretarse más.

Aunque no se ha podido objetivar una relación entre las características que implican un peor pronóstico del CEC y el SAHS a través de la hipoxia intermitente, sí hemos encontrado asociación entre la existencia de queratosis actínicas pretumorales y la presencia de SAHS, tanto clínicamente como en el estudio anatómo-patológico, donde la existencia de queratosis

actínica en el tejido peritumoral era más frecuente en los pacientes con SAHS. El hecho que nuestros pacientes con CEC tengan una elevada prevalencia de SAHS no conocida hasta ahora, junto con la singularidad de que sea este grupo con SAHS el que tiene más lesiones precursoras del CEC, es decir, más queratosis actínicas, nos ha llevado a plantearnos si la hipoxia intermitente característica del SAHS pudiera actuar como “trigger”, es decir, como factor desencadenante o tumorigénico del CEC o de su lesión precursora, la queratosis actínica, facilitando la acción del resto de factores etiológicos ya conocidos.

El CEC tiene una etología multifactorial donde la exposición a la radiación UV juega un factor fundamental, pero se sabe que existen otros mecanismos fisiopatogénicos aún desconocidos que podrían influenciar en su desarrollo. A la vista de nuestros resultados, podría plantearse si uno de ellos pueda ser la hipoxia intermitente. La hipoxia intermitente no solamente juega un papel en la progresión de la patología tumoral, sino que también actúa en la tumorigénesis, tal como demostraron *Zhang J. et al*<sup>26</sup> en un estudio experimental en ratas a las que sometieron a una hipoxia intermitente simulando la situación que presentan los pacientes con SAHS; ellos objetivaron que se producía una disminución de la síntesis de miR-34a en el sistema nervioso. Esta proteína, en condiciones normales, es la diana principal

del gen p53, permitiendo que el ciclo celular permanezca en fase G1, y por lo tanto, facilitando la supresión tumoral. Lo que demostraron en este estudio es que en los pacientes con SAHS se produce una disminución del miR-34a, inhibiendo así la acción supresora tumoral del p53 y por lo tanto, consideraron que este hecho probablemente fuera común durante la tumorigénesis en pacientes con SAHS, dada la elevada incidencia y mortalidad por cáncer en SAHS que demuestran estudios publicados en los últimos años<sup>117,119,120,121,122,123,124,125,126,127,128</sup>. Además, conviene recordar que el CEC es un tumor donde la mutación fundamental y primaria reside precisamente en el gen p53, por lo que en su patogenia muy probablemente pueda verse estimulado por situaciones sometidas a hipoxia intermitente, que es la que presentan nuestros pacientes con SAHS.

Con todo lo expuesto, consideramos que son necesarios estudios futuros donde se demuestren estas posibles vías de señalización y progresión tumoral que asocien la hipoxia intermitente de los pacientes con SAHS con la tumorigénesis, en concreto con el desarrollo del carcinoma epidermoide cutáneo. No se debe olvidar que ambas patologías tienen una elevada prevalencia a nivel mundial y ocasionan un importante problema de salud pública, por lo que esta posible vía fisiopatogénica tumoral que proponemos

puede ayudar a la investigación de dianas terapéuticas más concretas de las que puedan beneficiarse nuestros pacientes.

## 6. RECAPITULACIÓN DE LOS RESULTADOS.

Hemos encontrado un bajo porcentaje de pacientes que presentaron lesión clínica previa compatible con queratosis actínica o presencia de ésta en el tejido peritumoral en su estudio histológico; esto podría indicar que probablemente los tumores se desarrollaron a partir de la “vía diferenciada”<sup>45</sup>, partiendo de una displasia únicamente de los queratinocitos más basales de la epidermis.

Las características generales del paciente con CEC en nuestra muestra poblacional estudiada, que representa el área Doctor Peset de Valencia, son: varón de 77 años de edad media, con sobrepeso, patología dermatológica previa diversa y SAHS, hipertensión, diabetes mellitus tipo II, dislipemia y síndrome metabólico como antecedentes patológicos más frecuentes. El tumor suele presentarse como lesión  $\leq 2$  cm, localizado en cabeza y cuello, bien diferenciado, que alcanza un nivel dérmico profundo, y asociando elastosis solar en el tejido peritumoral.



En cuanto al tratamiento quirúrgico, en los tumores menores de 2 cm el margen histológico libre de tumor fue más ajustado que en los tumores de mayor tamaño. No obstante, sólo el 50% de los tumores mayores de 2 cm presentaron un margen quirúrgico lateral mayor de 4 mm, por lo que sería recomendable dejar mayor margen quirúrgico clínico a la hora de extirpar el tumor.

La prevalencia de carcinomas epidermoides cutáneos considerados de alto riesgo por la AJCC<sup>32</sup>, fue del 61.9%. Los factores que se han asociado a esta variante de alto riesgo son la edad avanzada, sobre todo mayores de 85 años, la localización del tumor en cabeza y cuello, la presencia de elastosis solar en el tejido peritumoral, la elevada velocidad de crecimiento (mayor a 1.5 mm\*sem<sup>-1</sup>) y la exposición tabáquica intensa.

Hemos obtenido una elevada prevalencia de SAHS en nuestra población con CEC (49.2%, IC 95% 39.89-58.46); al comparar con estudios publicados sobre poblaciones de similares características<sup>115,131</sup>, obtuvimos un riesgo de tener SAHS en nuestra población con CEC de 3.84 (IC 2.50-5.92).

La sensibilidad del test de Epworth fue muy reducida, siendo la especificidad mayor. Además, la validez externa del test, expresada por el valor predictivo positivo y negativo, fue muy deficiente. En nuestra experiencia el test de

Epworth no pudo considerarse una prueba predictiva válida para detectar la presencia de hipersomnia asociada al SAHS en el anciano.

En nuestra población de CEC con SAHS, el IMC y perímetro abdominal fue mayor a la del grupo no SAHS.

Las queratosis actínicas son las lesiones precursoras del CEC invasivo. En pacientes con CEC y SAHS hubo mayor prevalencia de queratosis actínicas pretumorales. Este hecho, junto con la elevada prevalencia de SAHS que hemos obtenido en nuestro estudio, nos lleva a plantearnos que una situación de hipoxia intermitente mantenida pudiera actuar como co-factor en la etiopatogenia de este tipo de tumor cutáneo.

No se pudo establecer una relación entre la existencia del SAHS y la gravedad de la hipoxia intermitente, medida a través de los parámetros de la poligrafía respiratoria, y una mayor agresividad del CEC.

## 7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

1. No se ha considerado un grupo control sin presencia de tumor cutáneo. El estudio realizado es de tipo observacional analítico prospectivo, donde posteriormente se ha realizado un caso control anidado. Por este motivo se han tenido que comparar los resultados con estudios previos en población de similares características demográficas, a falta de un grupo control.
2. La edad avanzada de nuestros pacientes. Este hecho ha complicado la recogida de algunas de las características clínicas y que muchos pacientes hayan sido excluidos del estudio por comorbilidades, imposibilidad de realizar la poligrafía respiratoria domiciliaria e incluso fallecimiento. Esta característica de nuestra población nos ha llevado a manejar con cautela las particularidades del SAHS inherentes a este grupo de edad.
3. La realización de la poligrafía respiratoria domiciliaria. No es el *Gold Standard* para el diagnóstico del SAHS, sin embargo consideramos que no es una limitación trascendente pues esta técnica es aceptada como alternativa diagnóstica de SAHS<sup>107,108,109</sup>.



## *Conclusiones*



1. La existencia y/o gravedad del SAHS no se relacionaron con la variante CECAR. Sin embargo, la presencia de queratosis actínica, lesión pretumoral y precursora del CEC, sí fue más prevalente en pacientes con SAHS.
2. La prevalencia de SAHS fue elevada (49.2%). Nuestros pacientes con CEC tuvieron un riesgo mayor de tener SAHS respecto a la población general.
3. Las características del CEC fueron: lesión  $\leq 2$  cm, localizado en cabeza y cuello, bien diferenciado, con un nivel dérmico profundo y asociando elastosis solar en el tejido peritumoral.
4. La prevalencia de CEC que cumplía criterios considerados de “alto riesgo” por la AJCC fue elevada (61.9%). Los factores que se asociaron a esta variante fueron:
  - La edad avanzada.
  - La localización del tumor en cabeza y cuello.
  - La presencia de elastosis solar en el tejido peritumoral.
  - La tasa de crecimiento elevada, mayor a  $1.5 \text{ mm} \cdot \text{sem}^{-1}$ .
  - La exposición tabáquica intensa, más de 20 años/paquete.
5. Y destacamos la necesidad de realizar más estudios que confirmen esta vía de desarrollo y progresión tumoral del CEC asociada a la hipoxia intermitente.





## *Bibliografía*



1. Weedon D, Morgan MB, Gross C, Nagore E, Yu LL. Squamous cell carcinoma. En: LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics skin tumors. ed. Lyon: IARC press; 2006. p. 20-24.
2. Yáñez S. Carcinomas Espinocelulares. En: Herrera E. Tumores Cutáneos. ed. Madrid: Grupo Aula médica; 1999. p. 97-116.
3. García-Zuazaga J, Olbricht SM. Cutaneous squamous cell carcinoma. Adv Dermatol. 2008; 24:33-57.
4. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. Br J Dermatol. 2002; 146:1-6.
5. Clayman GL, Lee JJ, Holsinger FC, Zhou X, Duvic M, El-Naggar AK, et-al. Mortality risk from squamous cell skin cancer. J Clin Oncol. 2005; 23:759-65.
6. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. Br J Dermatol. 2012; 166:1069-80.
7. Ramos J, Villa J, Ruiz A, Armstrong R, Matta J. UV dose determines Key characteristics of nonmelanoma skin cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13:2006-11.

8. Staples MP, Elwood M, Burton RC, et al. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *Med J Aust.* 2006;184:6–10.
9. Rogers HW, Weinstock MA, Harris AR, et al. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006. *Arch Dermatol.* 2010;146:283–7.
10. Stern RS. The mysteries of geographic variability in nonmelanoma skin cancer incidence. *Arch Dermatol.* 1999;135:843–4.
11. Halder RM, Bridgeman-Shah S. Skin cancer in African Americans. *Cancer.* 1995;75:667–73.
12. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2001;344:975–83.
13. Halder RM, Bang KM. Skin cancer in blacks in the United States. *Dermatol Clin.* 1988;6:397–405.
14. Buettner PG, Raasch BA. Incidence rates of skin cancer in Townsville, Australia. *Int J Cancer.* 1998;78:587–593.
15. Ramírez CC, Federman DG, Kirsner RS. Skin cancer as an occupational disease: the effect of ultraviolet and other forms of radiation. *Int J Dermatol.* 2005;44:95-100.

16. Johnson TM, Rowe DE, Nelson BR, Swanson NA. Squamous cell carcinoma of skin (excluding lip and oral mucosa). *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:467-84.
17. Yoong C, De'Amborís B. Cutaneous invasive squamous cell carcinoma: 10-year experience and recommendations for follow up. *Australas J Dermatol.* 2009;50:261-5.
18. de Vries E, de Poll-Franse LV, Louwman WJ, de Grujil FR, Coebergh JW. Predictions of skin cancer incidence in the Netherlands up to 2015. *Brit J Dermatol.* 2005;152:481-8.
19. Aceituno-Madera P, Buendía-Eisman A, Arias-Santiago S, Serrano Ortega S. Evolución de la incidencia del cáncer de piel en el período 1978-2002. *Actas Dermosifiliogr.* 2010; 101:39-46.
20. Goldman GD. Squamous cell cancer: a practical approach. *Semin Cutan Med Surg.* 1998;17:80-95.
21. Miller D, Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer in the United States: incidence. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30:774-778.
22. Almahroos M, Kurban AK. Ultraviolet carcinogenesis in nonmelanoma skin cancer. Part I: incidence rates in relation to geographic locations and in migrant populations. *Skinmed.* 2004;3:29-35.

23. Veierod MB, Couto E, Lund E, Adami HO, Weiderpass E. Host characteristics, sun exposure, indoor tanning and risk of squamous cell carcinoma of the skin. *Int J Cancer*. 2014; 135:413-22.
24. Zanetti R, Rosso S, Martinez C, et al. Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case-case-control study. *Br J Cancer*. 2006;94:743–51.
25. Lichter MD, Karagas MR, Mott LA, et al. Therapeutic ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. The New Hampshire Skin Cancer Study Group. *Arch Dermatol*. 2000;136:1007–11.
26. Simeonova PP, Luster MI. Mechanisms of arsenic carcinogenicity: genetic or epigenetic mechanisms?. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2000;19:281–6.
27. Lei U, Masmans TN, Frenzt G. Occupational nonmelanoma skin cancer. *Acta Derm Venereol*. 2001;81:415–17.
28. McBride P, Olsen CM, Green AC. Tobacco Smoking and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A 16-Year Longitudinal Population-Based Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011; 20:1778-83.
29. A. Odenbro, R Bellocco, P Boffetta, B Lindelo, J Adami. Tobacco smoking, snuff dipping and the risk of cutaneous squamous cell carcinoma: a nationwide cohort study in Sweden *British Journal of Cancer*. 2005; 92: 1326–28.

30. Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:1–17.
31. Comeau S, Jensen L, Cockfield SM, et al. Non-melanoma skin cancer incidence and risk factors after kidney transplantation: a Canadian experience. *Transplantation.* 2008;86:535–41.
32. Metchnikoff C, Mully T, Singer JP, Golden JA, Arron ST. The 7th edition AJCC staging system for cutaneous squamous cell carcinoma accurately predicts risk of recurrence for heart and lung transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:829-35.
33. Jennings L, Schmults D. Management of high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Aesthetic Dermatol.* 2010;3:39-48.
34. Euvrard S, Kanitakis J, Decullier E, Butnaru AC, Lefrançois N, Boissonnat P, et al. Subsequent skin cancers in kidney and heart transplant recipients after the first squamous cell carcinoma. *Transplantation.* 2006;81:1093-100.
35. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:425-32.
36. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Li KP, Suchindran C. Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: the National EB registry experience, 1986-2006. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:203-11.

37. De Koning MN, Weissenborn SJ, Abeni D, Bouwes Bavinck JN, Euvrard S, Green AC, et al. Prevalence and associated factors of betapapillomavirus infections in individuals without cutaneous squamous cell carcinoma. *J Gen Virol.* 2009;90:1611-21.
38. Casabonne D, Waterboer T, Michael KM, Pawlita M, Lally A, Mitchell L, et al. The sero-epidemiology of human papillomavirus among caucasian transplant recipients in the UK. *Infect Agent Cancer.* 2009;4:13.
39. Wang J, Aldabag B, Yu J, Tuttleton Arron S. Role of human papillomavirus in cutaneous squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;70:621-29.
40. Chen J, Ruczinski I, Jorgensen TJ, Yenokyan G, Yao Y, Alani R, et al. Nonmelanoma Skin Cancer and Risk for Subsequent Malignancy. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100: 1215-22.
41. Rees JR, Zens MS, Gui J, Celaya MO, Riddle BL, Karagas MR. Nonmelanoma skin cancer and subsequent cancer risk. *PLoS ONE* (serie en Internet). 2014;9(6):e99674. (consultado 17-08-2014): Disponible en: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0099674>.
42. Kramata P, Lu YP, Lou YR, et al. Patches of mutant p53-immunoreactive epidermal cells induced by chronic UVB irradiation harbor the same p53



- mutations as squamous cell carcinomas in the skin of hairless SKH-1 mice. *Cancer Res.* 2005;65:3577–85.
43. Pelisson I, Soler C, Chardonnet Y, et al. A possible role for human papillomaviruses and c-myc, c-Ha-ras, and p53 gene alterations in malignant cutaneous lesions from renal transplant recipients. *Cancer Detect Prev.* 1996;20:20–30.
44. Wang NJ, Sanborn Z, Arnett KL, et al. Loss-of-function mutations in Notch receptors in cutaneous and lung squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108:17761–6.
45. MT Fernandez-Figueras, C Carrato, X Saenz, L. Puig, E Musulen, C Ferrandiz, A Ariza. Actinic keratosis with atypical basal cells (AK I) is the most common lesion associated with invasive squamous cell carcinoma of the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014 Nov 26. doi: 10.1111
46. Brenn T, Mckee. Tumors of the surface epithelium. En: Mckee PH, Calonje E, Granter SR. *Pathology of the skin with clinical correlations.* fourth ed. China: Saunders Elsevier; 2011. p. 1076-149.
47. Rapini RP. Epithelial Neoplasms. En: Rapini RP. *Practical dermatopathology.* ed. China: Elsevier Mosby;2005. P. 233-52.
48. Nuño A, Vicente FJ, Pinedo F. Carcinoma epidermoide cutáneo de alto riesgo. *Actas Dermosifiliogr.*2012;103:567-78.

49. Farasat S, Yu SS, Neel VA, Nehal KS, Lardaro T, et al. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: Creation and rationale for inclusion of tumor (T) characteristics. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:1051-9.
50. Martorell A, Sanmartín O, Cruz J, Guillén C. Carcinoma epidermoide cutáneo: definiendo la variante de alto riesgo. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:367-79.
51. O'Bryan K, Sherman W, Niedt GW, Taback B, Manolidis S, Wang A, Ratner D. An evolving paradigm for the workup and management of high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:595-602.
52. Moore B, Weber RS, Prieto V, Zhou X, Duvic M, El-Naggar AK, et al. Lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope.* 2006;115:1561.
53. Veness MJ. Defining patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Australas J Dermatol.* 2006;47:28-33.
54. Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Röcken M, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol.* 2008;9:713-20.
55. Cherpelis BS, Marcusen C, Lang PG. Prognostic factors for metastasis in squamous cell carcinoma of the skin. *Dermatol Surg* 2002;28:268-73.

56. Mullen JT, Feng L, Xing Y, Mansfield PF, Gershenwald JE, Lee JE, et al. Invasive squamous cell carcinoma of the skin: defining a high-risk group. *Ann Surg Oncol* 2006;13:902-9.
57. Motley R, Kersey P, Lawrence C. Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2002;18-25.
58. García-Serra A, Hinerman RW, Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, Williams LS, et al. Carcinoma of the skin with perineural invasion. *Head Neck*. 2003;25:1027-33.
59. Veness MJ. Treatment recommendations in patients diagnosed with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Australas Radiol*. 2005;49:365-76.
60. Jambusaria-Pahlajani A, Miller CJ, Quon H, Smith N, Klein RQ, Schmults CD. Surgical monotherapy versus surgery plus adjuvant radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of outcomes. *Dermatol Surg*. 2009;35:574-85.
61. Ross AS, Whalen FM, Elenitsas R, Xu X, Troxel AB, Schmults CD. Diameter of involved nerves predicts outcomes in cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion: an investigator-blinded retrospective cohort study. *Dermatol Surg*. 2009;35:1859-66.

62. Cassarino DS, Derienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification. Part one. *J Cutan Pathol.* 2006;33:191206.
63. Jensen V, Prasad AR, Smith A, Raju M, Wendel CS, Schmelz M, et al. Prognostic Criteria for Squamous Cell Cancer of the Skin. *J Surg Res.* 2010;159:509-16.
64. Cassarino DS, Derienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification. Part two. *J Cutan Pathol.* 2006;33:26179.
65. Sabat M, Ribera M, Casanova JM, Bielsa I, Fuente MJ, Ferrándiz C. Carcinoma epidermoide sobre lupus vulgar. *Actas Dermosifiliogr.* 2003;94:616-9.
66. Yanofsky VR, Mercer SE, Phelps RG. Histopathological variants of cutaneous squamous cell carcinoma: a review. *J Skin Cancer.* 2011;2011:210813.
67. Veness MJ, Palme CE, Morgan GJ. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: results from 266 treated patients with metastatic lymph node disease. *Cancer.* 2006;106:2389-96.
68. Weinberg AS, Ogle CA, Shim EK. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: an update. *Dermatol Surg.* 2007;33:885-99.

69. Martinez JC, Clark CO, Stasko T, Euvrard S, Brown C, Schanbacher CF, et al. Defining the clinical course of metastatic skin cancer in organ transplant recipients. *Arch Dermatol.* 2003;139:301-6.
70. Mehrany K, Weenig RH, Lee KK, Pittelkow MR, Otley CC. Increased metastasis and mortality from cutaneous squamous cell carcinoma in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:1067-71.
71. Patel AS, Karagas MR, Pawlita M, Waterboer T, Nelson HH. Cutaneous human papillomavirus infection, the EVER2 gene and incidence of squamous cell carcinoma: a case-control study. *Int J Cancer.* 2008;122:2377-9.
72. Plasmeijer EI, Neale RE, de Koning MN, Quint WG, McBride P, Feltkamp MC, et al. Persistence of betapapillomavirus infections as a risk factor for actinic keratoses, precursor to cutaneous squamous cell carcinoma. *Cancer Res.* 2009;69:8926-31.
73. Proby CM, Harwood CA, Neale RE, Green AC, Euvrard S, Naldi L, et al., EPI-HPV-UV-CA group. A case-control study of betapapillomavirus infection and cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2011;11:1498-508.
74. Harwood CA, Surentehran T, McGregor JM, Spink PJ, Leigh IM, Breuer J, et al. Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in

immunosuppressed and immunocompetent individual. *J Med Virol.* 2000;61:289-97.

75. Lai SY, Weinstein GS, Chalian AA, Rosenthal DI, Weber RS. Parotidectomy in the treatment of aggressive cutaneous malignancies. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128:521-6.

76. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2001;344:975.

77. Motley R, Kersey P, Lawrence C. Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2002:18-25.

78. Chang S, Low I, Ng D, Brasch H, Sullivan M, Davis P, et al. Epidermal growth factor receptor: a novel biomarker for aggressive head and neck cutaneous squamous cell carcinoma. *Hum Pathol.* 2008;39:34.

79. Bauman JE, Eaton KD, Martins RG. Treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the skin with cetuximab. *Arch Dermatol.* 2007;143:889-92.

80. Chang TG, Wang J, Chen LW, Hsu CY, Chang HW, Chen JS, et al. Loss of expression of the p16 gene is frequent in malignant skin tumors. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;230:85-8.

81. Blokx WA, de Jong EM, de Wilde PC, Bulten J, Link MM, Ruiters DJ, et al. P16 and p53 expression in (pre)malignant epidermal tumors of renal

transplant recipients and immunocompetent individuals. *Mod Pathol.* 2003;16: 869-78.

82. Corbalan-Velez R, Oviedo-Ramirez I, Ruiz-Macia JA, Conesa-Zamora P, Sánchez-Hernández M, Martínez-Barba E, et al. Immunohistochemical staining of p16 in squamous cell carcinomas of the genital and extragenital area. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:439-47.

83. Salama ME, Mahmood MN, Qureshi HS, Ma C, Zarbo RJ, Ormsby AH. P16INK4a expression in actinic keratosis and Bowen's disease. *Br J Dermatol.* 2003;149:1006-12.

84. Salgado R, Toll A, Alameda F, Baro T, Martín-Ezquerro G, Sanmartín O, et al. CKS1B amplification is a frequent event in cutaneous squamous cell carcinoma with aggressive clinical behaviour. *Genes Chromosomes Cancer.* 2010;49:1054-61.

85. Huang C, Boyce SM. Surgical margins of excision for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Semin Cutan Med Surg.* 2004;23:167-73.

86. Veness MJ. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Biomed Biotechnol.* 2007;3:1-6.

87. Cutaneous squamous cell carcinoma and other cutaneous carcinomas. *AJCC Cancer staging handbook.* Edge, S.B. 7th edition. Springer; USA, 2010. p. 359-75.

88. Buethe D, Warner C, Miedler J, Cockerell CJ. Focus issue on squamous cell carcinoma: practical concerns regarding the 7th edition AJCC staging guidelines. *J Skin Cancer*. 2011;2011:156391.
89. Neville JA, Welch E, Leffell DJ. Management of nonmelanoma skin cancer in 2007. *Nat Clin Pract Oncol*. 2007;4:462-69.
90. Samarasinghe V, Madan V. Nonmelanoma skin cancer. *J Cutan Aesthet Surg*. 2012;5:3-10.
91. Broadland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27:241-48.
92. Pugliano-Mauro M, Goldman G. Mohs surgery is effective for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2010;36:1544-53.
93. Ross AS, Schmults CD. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of the English literature. *Dermatol Surg*. 2006;32:1309.
94. Ebrahimi A, Clark JR, Lorincz BB, Milross CG, Veness MJ. Metastatic head and neck cutaneous squamous cell carcinoma: Defining a low-risk patient. *Head Neck*. 2012;34:365-70.
95. Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman RW, et al. Radiotherapy for cutaneous squamous and basal cell carcinomas of the head and neck. *Laryngoscope*. 2009;119:1994-99.



96. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip. Implications for treatment modality selections. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:976-990.
97. Mendenhall WM, Ferlito A, Takes RP, et al. Cutaneous head and neck basal and squamous cell carcinomas with perineural invasion. *Oral Oncol.* 2012;48:918-22.
98. Han A, Ratner D. What is the role of adjuvant radiotherapy in the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion?. *Cancer.* 2007;109:1053-59.
99. Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguin N, et al. Guidelines on the use of the photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. *International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology* 2005. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:125-43.
100. Patel GK, Goodwin R, Chawla M, et al. Imiquimod 5% monotherapy for cutaneous squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease): a randomized-, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:1025-32.
101. Bumpous J. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma to the parotid and cervical lymph nodes: treatment and outcomes. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;17:122-5.

102. Gurudutt VV, Henden EM. Cutaneous cell carcinoma of the head and neck. *J Skin Cancer*. 2011. 2011;502723.
103. Veness MJ, Morgan GJ, Palme CE, GebSKI V. Surgery and adjuvant radiotherapy in patients with cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to lymph nodes: combined treatment should be considered best practice. *Laryngoscope*. 2005;115:870-5.
104. Wang JT, Palme CE, Wang AY, Morgan GJ, GebSKI V, Veness MJ. In patients with metastatic cutaneous head and neck squamous cell carcinoma to cervical lymph nodes, the extent of neck dissection does not influence outcome. *J Laryngol Otol*. 2013;127 Suppl 1:S2-7.
105. Jarkowski A, Hare R, Loud P, Skitzki JJ, Kane JM, May KS, et al. Systemic Therapy in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CSCC): The Roswell Park Experience and a Review of the Literature. *Am J Clin Oncol*. 2014; 29.
106. Documento de Consenso Nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño. Grupo Español de Sueño (GES). *Arch Bronconeumol*. 2005;41 Supl 4:1-110.
107. Standard of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association. Practice parameters for the use of portable recording in the assessment of obstructive sleep apnoea. *Sleep* 1994; 139:559-68.

108. Barbé F, Amilibia J, Capote F, Durán J, Mangado N, Jiménez A et al. Diagnóstico del síndrome de apneas obstructivas durante el sueño. Informe de consenso del Área de Insuficiencia Respiratoria y Trastornos del sueño. Arch Bronconeumol 1995; 31:460-2.
109. Capote F, Masa JF, Jiménez A, Peces-Barba G, Amilibia J, Rubio R. Manifestaciones clínicas del SAHS. Métodos diagnósticos. Síndrome de resistencia aumentada de la vía aérea superior. Arch Bronconeumol 2002; 38:21-7.
110. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. Proc Am Thorac Soc. 2008;5:136-143.
111. Surani SR. Diabetes, sleep apnea, obesity and cardiovascular disease: Why not address them together?. World J Diabetes. 2014 Jun 15;5:381-4.
112. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet. 2005 Mar 19-25; 365:1046-53.
113. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:685-9.

114. Russell T, Duntley S. Sleep disordered breathing in the elderly. *Am J Med.* 2011;124(12):1123-6.
115. Martínez-García MA, Durán-Cantolla J, Montserrat JM. Sleep apnea-hypopnea syndrome in the elderly. *Arch Bronconeumol.* 2010;46:479-88.
116. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:144-53.
117. Almendros I, Wang Y, Gozal D. The polymorphic and contradictory aspects of intermittent hypoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2014;307:129-140.
118. International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. 2. Westchester: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
119. Mark W. Dewhirst. Intermittent Hypoxia Furthers the Rationale for Hypoxia-Inducible Factor-1 Targeting. *Cancer Res* 2007;67:854-855.
120. Almendros I, Montserrat JM, Ramírez J, Torres M, Duran-Cantolla J, Navajas D, Farré R. Intermittent hypoxia enhances cancer progression in a mouse model of sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2012 Jan;39:215-7.
121. Martínez-García MA, Martínez-AlonsoM, Duran-Cantolla J, Marin JM, González M, de la Peña M, et al. Association between sleep apnea and cancer incidence: longitudinal study of 8,900 patients from the Multicenter Spanish Cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:A6723.

122. Nieto FJ, Peppard PE, Young T, Finn L, Hla KM, Farre R. Sleep disordered breathing and cancer mortality: results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:190-94.
123. Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, Martinez M, Duran-Cantolla J, de la Peña M. Association between Obstructive Sleep Apnea and Cancer Incidence in a Large Multicenter Spanish Cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187: 99-105.
124. Marshall NS, Wong KK, Cullen SR, Knuiaman MW, Grunstein RR. Sleep apnea and 20-year follow-up for all-cause mortality, stroke, and cancer Incidence and mortality in the Busselton Health Study Cohort. *J Clin Sleep Med.* 2014;10:355-62.
125. Martínez-García MA, Martorell-Calatayud A, Nagore E, Valero I, Selma MJ. Association between sleep disordered breathing and aggressiveness markers of malignant cutaneous melanoma. *Eur Respir J.* 2014;43:1661-8
126. Zhang J, Guo X, Shi Y, Ma J, Wang G. Intermittent hypoxia with or without hypercapnia is associated with tumorigenesis by decreasing the expression of brain derived neutrophic factor and miR-34 in rats. *Chin Med J (Engl).* 2014;127:43-7.
127. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Farré R. Sleep apnoea and cancer: current insights and future perspectives. *Eur Respir J.* 2012;40:1315-7.

128. Mirrakhimov AE, Barbaryan A. Obstructive sleep apnea and cancer: is it time to study organ-specific cancers?. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:399-400.
129. Chiner E, Arriero JM, Signes-Costa J, Marco J, Fuentes I. Validation of the Spanish version of the Epworth Sleepiness Scale in patients with a sleep apnea syndrome. *Arch Bronconeumol.* 1999;35:422-7.
130. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation.* 2002;106:3143-3421.
131. Duran J, Esnaola S, Rubio R, De La Torre G, Solles J, Goicolea A, et al. Prevalence of obstructive sleep apnoea-hypopnoea and related clinical features in the elderly. A population based-study in the general population aged 71–100. WFSRS. World Conference Sleep odyssey 2001. Punta del Este. Uruguay.
- 132 . Esquiús M, Shwartz S, López-Hellín J, Andrew AL, García E. Parámetros antropométricos de referencia de la población anciana. *Med Clin.* 1993;100:692-98.
133. Velázquez-Alva, M.C, Castillo-Martínez L, Irigoyen-camacho, Zepeda-Zepeda M.A, Gutiérrez-Robledo L.M, Cisneros-Moysen P. Estudio

antropométrico en un grupo de hombres y mujeres de la tercera edad en la Ciudad de México. *Salud Pública de México*. 1996;68:466-74.

134. Belza JM, Quiroga J, Beland F, Zunzunegui MV. La hipertensión en las personas ancianas: prevalencia, conocimiento, tratamiento y control. *Atención primaria*. 1997;19:2154-59.

135. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope LM, Graciani A, Luque M, de la Cruz-Troca JJ et al. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens*. 2002;20:2157-64.

136. Tornero-Molina F. Peculiaridades de la monitorización ambulatoria de la presión arterial en el paciente anciano. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:787-88.

137. Selvin E, et al. The burden and treatment of diabetes in Elderly individuals in the U.S.A. *Diabetes Care* 2006. 29:2415-19.

138. López-Suárez, et al. Prevalencia de obesidad, diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia y síndrome metabólico en adultos mayores de 50 años de Sanlúcar de Barrameda. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1150-8.

139. Baena Díez et al. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo en atención primaria. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:1-7.

140. Kricker A, Armstrong B, Hansen V, Watson A, Singh-Khaira G, Lecathelinais C, Goumas C, Girgis A. Basal cell carcinoma and squamous cell

carcinoma growth rates and determinants of size in community patients. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Mar;70:456-64.

141. Corbalán-Vélez R, Ruiz-Macia JA, Brufau C, Oviedo-Ramírez I, Martínez-Barba E, López-Lozano JM, Carapeto FJ. Elastosis solar en carcinomas espinocelulares cutáneos. *Actas Dermo Sifiliogr.* 2010;101:517-523.

142. Vasconcelos L, Melo J. C, Miot HA, Marques ME, Abbade LP. Invasive head and neck cutaneous squamous cell carcinoma: clinical and histopathological characteristics, frequency of local recurrence and metastasis. *An Bras Dermatol.* 2014;89:562-8.

143. Chu MB, Slutsky JB , Dhandha MM, Beal BT,. Armbrecht ES, Walker RJ, Varvares MA, Fosko SW. Evaluation of the definitions of “High-Risk” cutaneous squamous cell carcinoma using the American Joint Committee on Cancer staging criteria and National Comprehensive Cancer Network guidelines. *J Skin Cancer.* 2014; 2014: 154340. doi: 10.1155/2014/154340.

144. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 2002;162:893–900.

145. Hoch CC, Reynolds CF, Monk TH, Buysse DJ, Yeager AL, Houck PR, et al. Comparison of sleep-disordered breathing among healthy elderly in the seventh, eighth, and ninth decades of life. *Sleep.* 1990;13:501–11.



146. Bixler EO, Vgontzas AN, Have TT, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men. Prevalencia and severity. *Am Respir J Crit Care Med.* 1998;157:144–8.
147. Vollmer RT. Solar elastosis in cutaneous melanoma. *Am J Clin Pathol.* 2007;128:260-4.
148. Martorell Calatayud A, Nagore Enguídanos E, Alfaro A, Hueso L, Sanz-Motilva V, Guillén Barona C, Carlos Serra C, Sanmartín O. Impacto de la velocidad de crecimiento en el pronóstico del carcinoma epidermoide cutáneo. En: AEDV2014. 42 Congreso Nacional de Dermatología y Venereología. Gran Canaria 2014. España.
149. de Hertog SAE, Wensveen AH, Bastiaens MT, Kielich CJ, Berkhout MJP, Westendorp RGJ, Vermeer BJ, Bouwes Bavinck JN. Relation between smoking and skin cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19:231–238.
150. Martínez-García MA, Martorell-Calatayud A, Nagore E, Valero I, Selma M. J, Chiner E, et al. Association between sleep disordered breathing and aggressiveness markers of malignant cutaneous melanoma. *Eur Respir J.* 2014;43:1661-8.
151. Rankin EB and Giaccia AJ. The role of hypoxia-inducible factors in tumorigenesis. *Cell Death Differ.* 2008; 15: 678–685.

152. Peled N, Shitrit D, Bendayan D, Peled E, Kramer MR. Association of elevated levels of vascular endothelial growth factor in obstructive sleep apnea syndrome with patient age rather than with obstructive sleep apnea syndrome severity. *Respiration*. 2007;74:50-5.







