

Universidad Católica de Valencia

San Vicente Mártir

**Facultad de Medicina y
Odontología**

Grado en Medicina

Trabajo de Fin de Grado

***CÁNCER NO CUTÁNEO EN PACIENTES CON
MELANOMA: MÚLTIPLES QUERATOSIS
SEBORREICAS COMO FACTOR DE RIESGO.***

Proyecto de investigación

Autora:

Leyre Saralegui Gabilondo

Director:

Eduardo Nagore Enguíanos

Valencia, a 9 de mayo de 2022

AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar, gracias a mi tutor Eduardo Nagore ya que sin él este trabajo hubiera sido imposible de realizar.

Gracias a mis padres y a mi hermana, por su confianza, paciencia y dedicación estos seis años de carrera.

Gracias a mis abuelos, que, aunque ya no estén aquí conmigo, no sería la persona que soy hoy en día.

Gracias a todas mis amigas de Vitoria y de Valencia por el apoyo incondicional todos estos años.

Gracias Virgilio por haber sacado a la luz la mejor versión de mí tanto a nivel académico como personal.

Gracias en general a todas las personas que han formado parte de mi etapa universitaria y de mi trabajo de fin de grado.

RESUMEN:

Introducción: Las queratosis seborreicas son un tipo común de tumor de estirpe epitelial benigno causado por la expansión clonal de los queratinocitos epidérmicos, cuya aparición es más frecuente en personas de edad avanzada y de piel clara. Se ha indicado que la aparición brusca de múltiples queratosis seborreicas puede ser un fenómeno paraneoplásico (signo de Leser-Trélat), relacionado sobre todo con tumores gastrointestinales, también con mama, pulmón, cánceres del tracto urinario, así como con neoplasias hematológicas y linfáticas.

Hipótesis: Dado que la presencia de múltiples QS -como proliferación clonal que aparece en un contexto familiar en relación con la edad y la exposición solar- podría ser una expresión clínica de una predisposición genética hacia la proliferación epitelial, se relaciona con una mayor predisposición al desarrollo de neoplasias.

Objetivo: Evaluar si la presencia de múltiples queratosis seborreicas se asocia con el desarrollo de cáncer no cutáneo en una cohorte de pacientes con melanoma tratado en el Instituto Valenciano de Oncología (IVO).

Material y métodos: Se diseñó un estudio observacional, retrospectivo y longitudinal basado en la información recogida en la base de datos de melanoma del Instituto Valenciano de Oncología (IVO); base de datos que recoge de forma prospectiva información clínica de todos los pacientes diagnosticados de melanoma y tratados en la institución desde el 1 de enero del año 2000.

Resultados: La población de estudio quedó constituida por 1713 pacientes. Tras una mediana de 103,7 meses de seguimiento, 203 (11,9%) pacientes desarrollaron una segunda neoplasia no cutánea de estirpe epitelial (NNCEE). Se asociaron significativamente con un aumento de la incidencia acumulada de un cáncer no cutáneo de estirpe epitelial, la edad igual o superior a 55 años (HR 3,8; IC 95% HR 2,7-5,5; $p < 0,001$), la presencia de más de 10 queratosis seborreicas (HR 1,6; IC 95% HR 1,2-2,1; $p < 0,001$) y el antecedente de cáncer cutáneo no melanoma (HR 1,6; IC 95% HR 1,1-2,3; $p = 0,011$).

Conclusiones: La presencia de al menos 10 queratosis seborreicas aumenta de forma significativa el riesgo de desarrollar una neoplasia no cutánea en pacientes con melanoma.

Palabras clave: queratosis seborreicas (QS), neoplasia no cutánea de estirpe epitelial (NNCEE), cáncer cutáneo no melanoma (CCNM).

ABSTRACT:

Summary: Seborrheic keratosis are a common type of benign epithelial tumor caused by clonal expansion of epidermal keratinocytes, whose appearance is more frequent in elderly people with fair skin. It has been suggested that the sudden appearance of multiple seborrheic keratoses may be a paraneoplastic phenomenon (Leser-Trélat sign), related above all to gastrointestinal tumors, as well as breast, lung, and urinary tract cancers, as well as hematologic and lymphatic neoplasms.

Hypothesis: Given that the presence of multiple QS -such as clonal alterations that appear in a family context in relation to age and sun exposure- could be a clinical expression of a genetic predisposition towards epithelial alteration, is related to a greater predisposition to the development of neoplasms.

Objective: To assess whether the presence of multiple seborrheic keratoses is associated with the development of non-cutaneous cancer in a cohort of patients with melanoma attended at the Valencian Institute of Oncology.

Material and methods: An observational, retrospective and longitudinal study was designed based on the clinical information of all patients diagnosed with melanoma attended at the Valencian Institute of Oncology (IVO), according to its melanoma database.

Results: The study population was made up of 1713 patients. After a median follow-up of 103.7 months, 203 (11.9%) patients developed a second non-cutaneous epithelial neoplasm (NNCEE). Age equal to or greater than 55 years (HR 3.8; 95% CI HR 2.7-5.5; $p < 0.001$), the presence of more than 10 seborrheic keratoses (HR 1.6; 95% CI HR 1.2-2.1; $p < 0.001$) and the history of non-melanoma skin cancer (HR 1.6; 95% CI HR 1, 1-2.3, $p = 0.011$) were significantly associated with an increased cumulative incidence of non-cutaneous epithelial cancer,

Conclusions: The presence of at least 10 seborrheic keratoses significantly increases the risk of developing a non-cutaneous neoplasm in patients with melanoma.

Key words: seborrheic keratosis (SK), non-cutaneous neoplasm of epithelial lineage (NNCEE), non-melanoma skin cancer (NMSC).

ÍNDICE DE ABREVIATURAS:

ABREVIATURA O SIGLA	SIGNIFICADO
QS	Queratosis seborreicas.
RUV	Radiación ultravioleta.
FGFR3	Receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos.
APP	Proteína precursora amiloidea.
UV	Ultravioleta.
OMS	Organización mundial de la salud.
IVO	Instituto Valenciano de Oncología.
HR	Hazard ratio.
NNCEE	Neoplasia no cutánea de estirpe epitelial.
AF	Antecedente familiar.
AP	Antecedente personal.
IC	Intervalo de confianza.
ADN	Ácido desoxirribonucleico.
SNP	Polimorfismos de nucleótido simple.
XRCC1	Proteína de complemento cruzado de reparación de rayos X1.
CCNM	Cáncer cutáneo no melanoma.

ÍNDICE DE CONTENIDO:

1. INTRODUCCIÓN	1
2. HIPÓTESIS.....	5
3. OBJETIVOS.....	6
3.1. OBJETIVOS.....	6
4. MATERIAL Y MÉTODOS	7
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	7
4.2. FUENTE DE LOS DATOS	7
4.3. PARTICIPANTES	8
4.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN	8
4.5. VARIABLES.....	8
4.6. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	9
4.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	9
5. ASPECTOS ÉTICOS.....	11
6. RESULTADOS:	12
6.1. Descripción de la población de estudio	12
6.2. Diferencias según la distribución de las variables.....	13
6.3. Análisis de incidencia acumulada	14
7. DISCUSION:	19
8. CONCLUSIONES:	24
9. BIBLIOGRAFÍA.....	25
10. ANEXOS.....	29
10.1. AUTORIZACIÓN PARA ACCESO A LA BASE DE DATOS DEL IVO	29
10.2. INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN.....	30



10.3.	HOJA DE DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	32
10.4.	CONSENTIMIENTO INFORMADO	34
10.5.	HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE.....	40
10.6.	PÓSTER.....	46

1. INTRODUCCIÓN

Las queratosis seborreicas (QS) son un tipo común de tumor benigno de estirpe epitelial, causado por la expansión clonal de los queratinocitos epidérmicos, que se acompaña con frecuencia de una hiperpigmentación de las células basales y con un infiltrado de células linfocíticas dérmicas y epidérmicas (1,2).

Es un proceso muy frecuente que afecta a un porcentaje elevado de la población, sobre todo a partir de los 30 años. La causa de su aparición es desconocida, aunque se considera que el fenómeno tiene lugar en el contexto del envejecimiento cutáneo, dado que es más frecuente en personas de edad avanzada. Su aparición es más común en individuos de piel clara (3,4) su incidencia es similar en ambos sexos (5) y se asume que debe existir algún tipo de predisposición hereditaria a la enfermedad, con un patrón de tipo autosómico dominante, dado que la mayoría de los casos tienen familiares directos que las padecen. Sin embargo, esto último no se ha estudiado y se desconoce qué tipo de genes pueden estar implicados en esta agregación familiar constatada en la práctica clínica.

Pueden localizarse en cualquier zona de la piel, tanto en la cara como en el tronco y extremidades, pero no se desarrolla en las mucosas. Es habitual que existan lesiones múltiples en diferentes partes del cuerpo (6).

Las QS presentan una gran variabilidad tanto clínica como histológica, lo que ha dado lugar a la descripción de varios subtipos (Figura 1): hiperqueratósico, acantótico, reticular o adenoide, clonal, irritado, melanoacantoma y QS verrugosa con características similares al queratoacantoma (3,7,8)

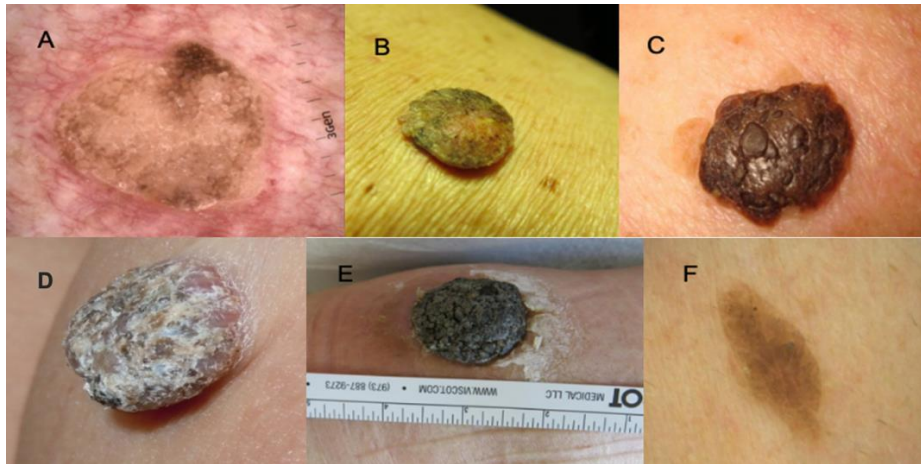


FIGURA 1. Principales subtipos de queratosis seborreicas.

A: Acanótica; B: Hiperqueratósica; C: Melanoacantoma; D: Irritada; E: Clonal F:

A pesar de carecer de potencial maligno, se ha descrito la presencia de mutaciones en oncogenes, de los cuales los más frecuentes son *PIK3CA*, *KRAS*, *HRAS*, *AKT1* Y *EGFR* (6,9,10-11). También se ha descrito una alta prevalencia de mutaciones activadoras en el receptor de tirosina quinasa, conocido como receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (*FGFR3*) (1,3,12,13,14).

Las QS presentan características biológicas que indican una posible implicación de la radiación ultravioleta (RUV) en su desarrollo (3,6,5). La expresión de la proteína precursora amiloidea (APP) es mayor en zonas de la piel expuestas a RUV que en las no expuestas y aumenta con la edad. Se ha evaluado la expresión de APP en QS y en áreas de piel sin lesiones, encontrándose un mayor número de esta en QS, lo que sugiere que la sobreexpresión de APP puede promover la aparición de QS y ser un marcador de envejecimiento de la piel y de daño por RUV (3,15).

En un estudio publicado en 2017 (16) se observó que, a partir de la secuenciación del exoma de una única queratosis seborreica, existía una alta prevalencia de mutaciones (3 por Mb) junto a una predominancia de mutaciones con la firma ultravioleta (UV). En este estudio, además, se analizaron de forma específica en una serie adicional de QS,

las alteraciones genéticas en genes implicados en el desarrollo de neoplasias (*FGFR3*, *PIK3CA*, *HRAS*, *BRAF*, *CDKN2A*, promotor de *TERT* y de *DPH3*). Las alteraciones más frecuentes se encontraban en *FGFR3* y *PIK3CA*; también se informó por primera vez de alteraciones en *CDKN2A*, el promotor de *TERT* y el promotor de *DPH3*. Estas dos últimas alteraciones son muy frecuentes en los cánceres cutáneos y debido a las características que presentan, se han atribuido al daño producido por la RUV (12,9) Por consiguiente, todo ello sugiere que las QS podrían considerarse como marcadores clínicos de daño solar (12).

En un estudio reciente realizado por nuestro grupo y todavía no publicado, observamos que la presencia de múltiples queratosis seborreicas en pacientes genéticamente susceptibles se asociaba, de forma independiente de otros factores de riesgo conocidos, a una mayor prevalencia de carcinomas epidermoides. Este hecho era más evidente en pacientes sin daño actínico, expresado por la ausencia de queratosis actínicas.

Este estudio concluyó que pacientes con más de 20 queratosis seborreicas aumentaba el riesgo de desarrollar carcinomas epidermoides (17).

Aunque su patogenia es desconocida y no se les atribuye ningún significado patológico, existen algunas evidencias que pueden indicar lo contrario.

Clásicamente, se ha indicado que la aparición brusca de múltiples queratosis seborreicas puede ser un fenómeno paraneoplásico (signo de Leser-Trélat) (Figura 2), relacionado sobre todo con tumores gastrointestinales (estómago, hígado, colon y páncreas), también con mama, pulmón, cánceres del tracto urinario, así como con neoplasias hematológicas y linfáticas (18). Es probable que varias citoquinas y otros factores de crecimiento producidos por el tumor sean responsables de la aparición brusca de las queratosis seborreicas (19).



FIGURA 2. *Signo de Leser-Trélat.*

Hasta el momento no se han publicado estudios que permitan demostrar con una evidencia científica que tener múltiples queratosis seborreicas aumenta el riesgo de presentar una posterior neoplasia no cutánea.

2. HIPÓTESIS

Dado que la presencia de múltiples QS -como proliferación clonal que aparece en un contexto familiar en relación con la edad y la exposición solar- podría ser una expresión clínica de una predisposición genética hacia la proliferación epitelial, se relaciona con una mayor predisposición al desarrollo de neoplasias.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVOS

1. Conocer la incidencia acumulada de segundas neoplasias no cutáneas en pacientes con melanoma.
2. Identificar qué factores se asocian a un mayor riesgo de desarrollar dichas segundas neoplasias no cutáneas.
3. Evaluar si la presencia de múltiples queratosis seborreicas se asocia con el desarrollo de cáncer no cutáneo de estirpe epitelial en una cohorte de pacientes con melanoma tratado en el Instituto Valenciano de Oncología.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Para responder a los objetivos anteriormente formulados, se diseñó un estudio observacional, retrospectivo y longitudinal basado en la información recogida en la base de datos de melanoma del Instituto Valenciano de Oncología (IVO).

En esta base de datos se recogió de forma prospectiva información clínica de todos los pacientes diagnosticados de melanoma y tratados en la institución desde el 1 de enero del año 2000.

En la recogida de datos se incluyeron una amplia gama de variables clínicas, epidemiológicas e histológicas evaluadas por dermatólogos especializados en melanoma, que se encuentran descritas con detalle en trabajos previos.

A efectos del estudio se seleccionaron aquellos pacientes para los que existía la información acerca del número de QS y del desarrollo de una neoplasia no cutánea de estirpe epitelial posterior al diagnóstico de melanoma.

4.2. FUENTE DE LOS DATOS

La información requerida en el estudio pertenece a la base de datos, de carácter asistencial, del Instituto Valenciano de Oncología (IVO), que cumple todas las normas éticas y está aceptada por la Academia Española de Dermatología y Venereología; considerada por el Comité Español de Investigación de melanomas como una de las bases de datos epidemiológicos más importantes en cuanto a calidad de datos.

En ella se recoge de forma prospectiva y sistemática la información epidemiológica, clínica, fenotípica, genotípica y ambiental de los pacientes de los pacientes evaluados en el IVO desde el año 2000.

4.3. PARTICIPANTES

La muestra estudiada estuvo compuesta por 1713 pacientes diagnosticados de melanoma, incluidos en la base de datos de melanoma del IVO, y de los que existía información acerca de si habían desarrollado o no una segunda neoplasia no cutánea de estirpe epitelial tras el diagnóstico del melanoma.

4.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se seleccionaron aquellos pacientes diagnosticados de melanoma desde el 1 de enero de 2000 hasta el 31 de diciembre de 2020 que cumplan los siguientes criterios de selección.

4.4.1. Criterios de inclusión:

- Edad al diagnóstico de al menos 18 años.
- Disponibilidad del fenotipado del paciente para el número de queratosis seborreicas.
- Disponibilidad de la información acerca de si el paciente ha desarrollado o no una segunda neoplasia maligna no cutánea tras el diagnóstico, el tipo de cáncer y la fecha de su diagnóstico.

4.4.2. Criterios de exclusión:

- Pacientes que no habían realizado el seguimiento clínico en el centro durante al menos 6 meses.

4.5. VARIABLES

- Variable respuesta: tiempo hasta el desarrollo de una neoplasia maligna no cutánea tras el diagnóstico histológico del primer melanoma.
- Variable de estudio: número de queratosis seborreicas en el momento del diagnóstico del melanoma. Este número se recogió de forma semicuantitativa en la base de datos en las siguientes categorías: ninguna, <10, 10-20, 21-50,

51-100, >100. A efectos del estudio, se dicotomizó mediante un análisis de CART utilizando como variable respuesta haber desarrollado o no una NNCEE, que identificó el punto de corte en 10 queratosis seborreicas, por lo que se clasificaron los pacientes en dos grupos según tuvieran ≥ 10 o < 10 queratosis seborreicas.

- Variables independientes: edad (categorizada según la mediana de la población de estudio), sexo, antecedentes familiares de melanoma y de cáncer no melanoma, edad de diagnóstico de melanoma y de cáncer no cutáneo, tipo histológico (lentiginoso acral/ otros tipos), estadio (I-II, III-IV), localización del melanoma primario, antecedente personal de otro cáncer, antecedente personal de melanoma y cáncer no cutáneo, exposición solar crónica (no, < 10 años o ≥ 10), tabaquismo (años-paquete, clasificado en no o < 10 o ≥ 10), número nevus (menos de 20, 20-50-51-100, > 100).

4.6. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Se estimó que para detectar un HR de 2, dado que la proporción de pacientes con múltiples queratosis seborreicas desarrollan en un 21% una segunda neoplasia y los que no tienen múltiples queratosis seborreicas lo hacen en un 9%, se espera obtener un nivel de confianza del 95% con una potencia estadística del 80%, pues para estos parámetros el tamaño muestral mínimo es de 108 individuos.

4.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En primer lugar, se evaluó si las variables continuas siguen la distribución normal mediante la prueba de Shapiro-Wilk. De acuerdo con el resultado, la población se describió con medidas de tendencia central y dispersión según la distribución (media y desviación típica o mediana e intervalo intercuartílico) para las variables continuas, y con el número absoluto y porcentaje para las cualitativas.

Para el estudio analítico se evaluó el tiempo de aparición de la neoplasia maligna no cutánea mediante las curvas de supervivencia estimada mediante el método de Kaplan y Meier.

Las diferencias entre los grupos definidos por el número de queratosis seborreicas y por los valores del resto de variables independientes, se evaluó con la prueba de los rangos logarítmicos.

La magnitud de la asociación con el tiempo de supervivencia se cuantificó mediante la prueba de los riesgos proporcionales de Cox, desarrollando tanto de forma uni- como multivariada.

Se estableció la significación estadística para un valor de $p < 0,05$.

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico incluido en el programa IBM SPSS versión 20.0.

5. ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de datos Personales y garantía de los derechos digitales y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD), todos los datos, así como toda la información médica relacionada con la patología de los pacientes incluidos en el estudio fue tratada con absoluta confidencialidad por parte del personal encargado de la investigación.

Asimismo, si los resultados del estudio fueran susceptibles de publicación en revistas científicas, en ningún momento se proporcionarán datos personales de los pacientes que han colaborado en esta investigación.

La participación de los pacientes en el estudio se limitó a permitir la utilización de datos relacionados con la patología analizada y que ya figuraban en la base de datos del IVO. No conllevó la realización de otras pruebas ni modificó el tipo de cuidados o tratamientos que reciben, por lo que no fueron perjudicados. En todo caso podrán beneficiarse si los resultados obtenidos alcanzan los objetivos y conllevan la puesta en marcha de protocolos de detección precoz.

Además de cumplir con las normas relacionadas con la ética de la investigación, los investigadores se comprometen a transferir los resultados a los participantes y a la comunidad científica. Tal y como contempla la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal, los participantes podrán ejercer su derecho a acceder, rectificar o cancelar los datos proporcionados contactando con el investigador principal de este estudio

6. RESULTADOS:

De acuerdo con los criterios de selección, la población de estudio quedó constituida por 1713 pacientes, 203 de los cuales habían desarrollado un NNCEE tras el diagnóstico de su melanoma.

6.1. Descripción de la población de estudio

Las características de la población de estudio se encuentran detalladas en la TABLA 1. Esta población estaba constituida por 844 (49,3%) hombres y 869 (50,7%) mujeres, con una edad mediana de 55 años (intervalo intercuartílico = 42-67 años). De los pacientes, 420 (24,5%) tenían más de 10 queratosis seborreicas, 857 (50,0%) tenían más de 55 años, 773 (46,1%) eran fumadores, 189 (11%) tenían un antecedente personal (AP) de cáncer cutáneo no melanoma, 180 (10,6%) tenían antecedentes familiares (AF) de melanoma, 878 (51,6%) tenían antecedentes familiares de cáncer y 274 (16,1%) habían tenido un trabajo expuesto al sol durante más de 10 años.

TABLA 1: DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO:

	Total		Sin neoplasia		Con neoplasia		P
	N	%	N	%	N	%	
Edad							
<55 años	856	50,0	799	52,9	57	28,1	<0,001
≥55 años	857	50,0	711	47,1	146	71,9	
Sexo							
Hombre	844	49,3	731	48,4	113	55,7	0,052
Mujer	869	50,7	779	51,6	90	44,3	
Queratosis seborreicas							
<10	1293	75,5	1178	78,0	115	56,7	<0,001
≥10	420	24,5	332	22,0	88	43,3	

Fumador								
No	903	53,9	804	54,3	99	51,0	0,398	
Sí	773	46,1	678	45,7	95	49,0		
AP de CCNM								
No	1523	89,0	1359	90,1	164	80,8	<0,001	
Sí	189	11,0	150	9,9	39	19,2		
AF de Melanoma								
Ausencia	1523	89,4	1337	89,1	186	91,6	0,278	
Presencia	180	10,6	163	10,9	17	8,4		
AF de cáncer								
Ausencia	822	48,4	740	49,4	82	40,6	0,019	
Presencia	878	51,6	758	50,6	120	59,4		
Exposición solar								
Ausencia	1322	77,7	1160	77,4	162	79,8	0,651	
≥10 años	106	6,2	96	6,4	10	4,9		
>10 años	274	16,1	243	16,2	31	15,3		

6.2. Diferencias según la distribución de las variables.

La distribución de las variables estudiadas según los grupos definidos por el hecho de haber presentado o no una NNCEE mostró que el grupo con NNCEE tenía una proporción significativamente mayor de pacientes de al menos 55 años (71,9% vs. 47,1%, $p < 0,001$), con un antecedente familiar de primer grado de cáncer no cutáneo (59,4% vs. 50,6%, $p = 0,019$) y un antecedente de carcinoma cutáneo no melanoma (19,2% vs 9,9%, $p > 0,001$) y con al menos 10 queratosis seborreicas (43,3% vs 22%, $p < 0,001$) TABLA 1. No hubo diferencias entre los grupos en relación con el sexo, el antecedente personal de tabaquismo, los antecedentes familiares de melanoma ni los años expuestos al sol.

6.3. Análisis de incidencia acumulada

Tras una mediana de 103,7 meses de seguimiento, 203 (11,9%) pacientes desarrollaron una segunda neoplasia no cutánea de estirpe epitelial. El desarrollo de esta segunda neoplasia tuvo lugar transcurridos 66 meses de mediana (intervalo intercuartílico= 30-130 meses) tras el diagnóstico de melanoma cutáneo.

El **análisis univariado** de supervivencia para la incidencia acumulada de NNCEE, mostró que los pacientes que tenían más de 10 queratosis seborreicas presentaban, de forma estadísticamente significativa, una mayor incidencia de neoplasias no cutáneas de estirpe epitelial (log rank, $p < 0,001$) (Figura 3). La incidencia estimada acumulada a 5 y 10 años fue, respectivamente, del 13,8% y del 23,7% para los pacientes con al menos 10 queratosis seborreicas y del 4,7% y del 8,9% para los que tenían menos de 10 queratosis seborreicas (Figuras 4,5,6 y 7). Del resto de variables, se observaron diferencias significativas en la incidencia acumulada de otras NNCEE en relación con la edad, el sexo, los antecedentes personales de cáncer cutáneo no melanoma y los antecedentes familiares de cáncer no cutáneo (TABLA 2, Figura 8).

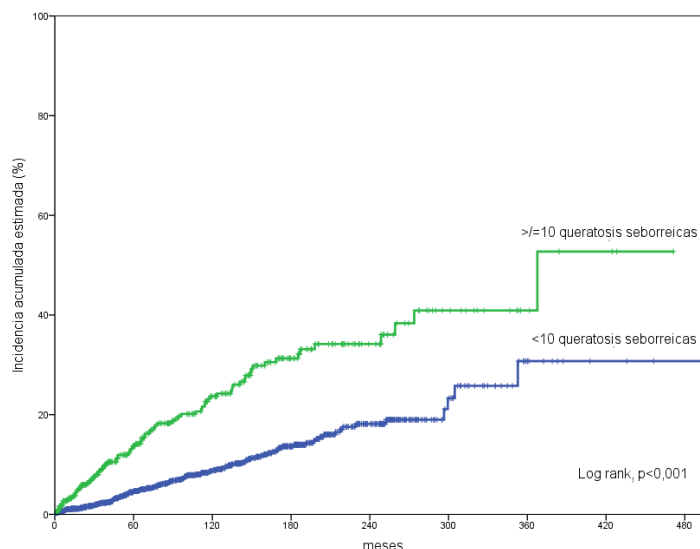


FIGURA 3: Incidencia acumulada de NNCEE para queratosis seborreicas

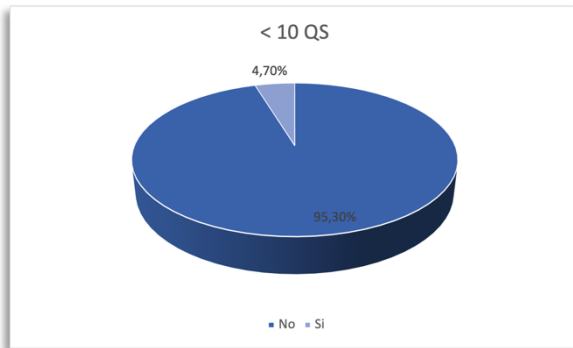


FIGURA 4: Incidencia estimada a 5 años para < 10 QS.

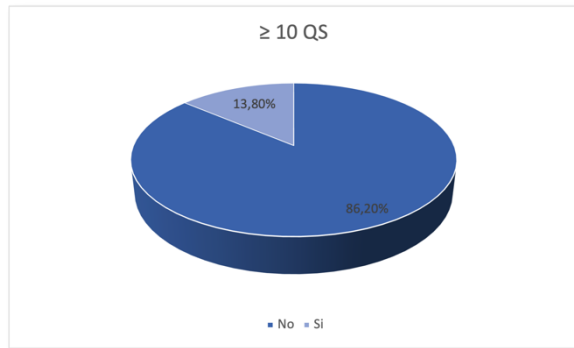


FIGURA 5: Incidencia estimada a 10 años para ≥ 10 QS.

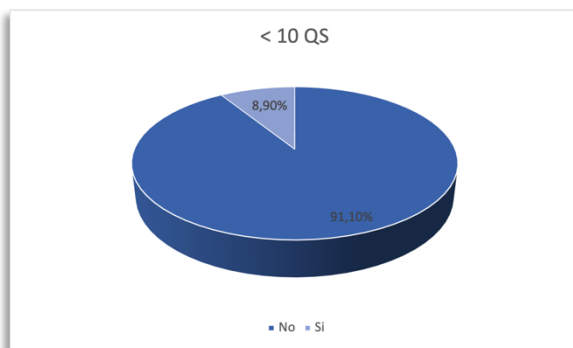


FIGURA 6: Incidencia estimada a 10 años para <10 QS.

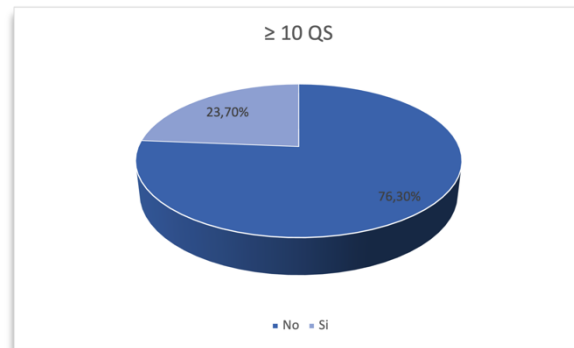


FIGURA 7: Incidencia estimada a 10 años para ≥ 10 QS.

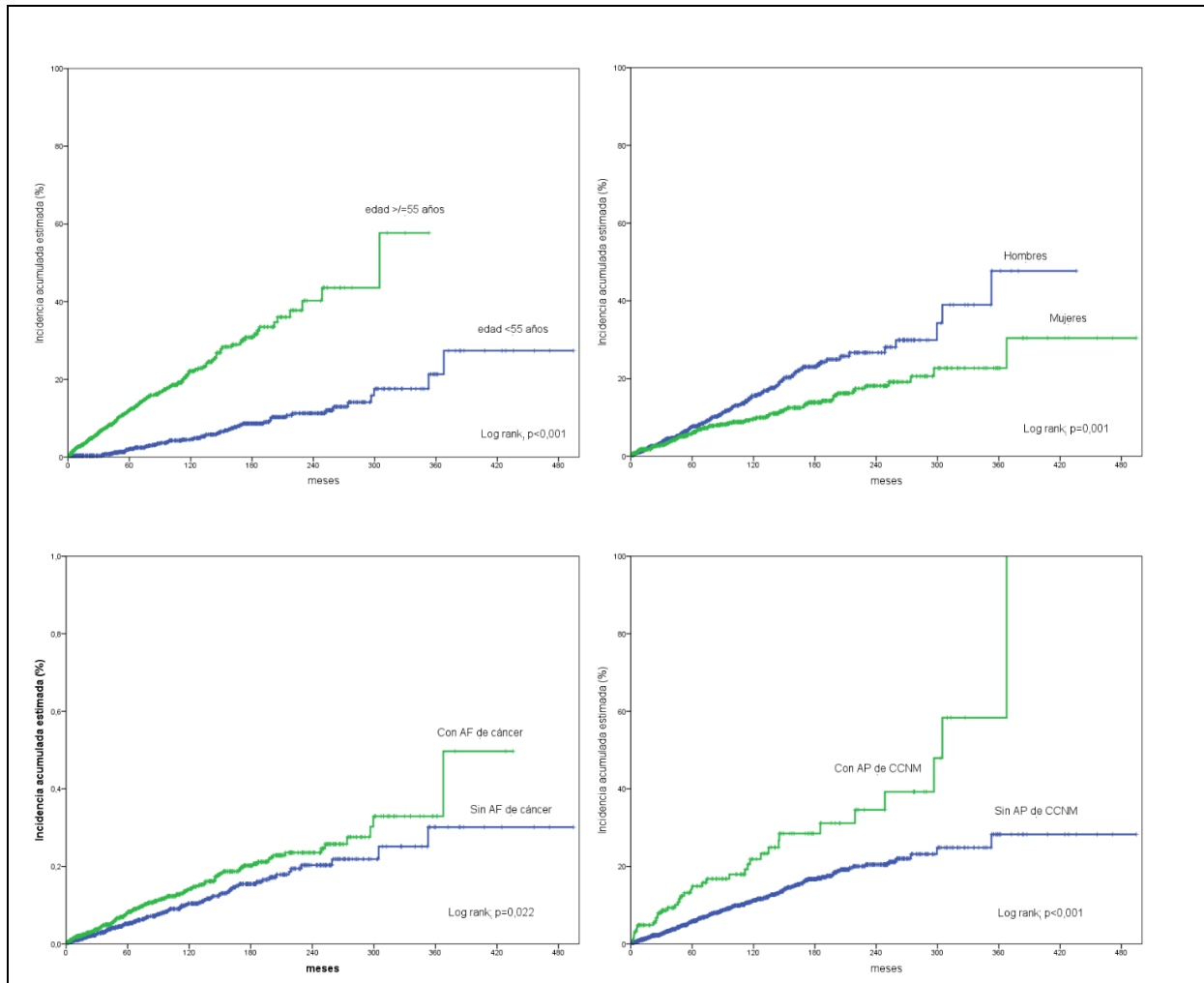


FIGURA 8: incidencia acumulada de NNCEE para edad, sexo, AF de cáncer y AP de CCNM.

Los pacientes con menos de 55 años tenían una incidencia acumulada de 2,1% y 4,7%, a 5 y 10 años respectivamente, frente al 12,2% y 22,1% en los pacientes con al menos 55 años (log rank, $p < 0,001$). En cuanto al sexo (log rank, $p = < 0,001$), la incidencia en hombres a 5 años fue de 7,7% y a 10 años de 15,6%, en cambio, para las mujeres fue de 6,1% y 9,7%. Respecto al antecedente de CCNM (log rank, $p = < 0,001$) la incidencia acumulada para su ausencia fue del 5,9% para 5 años y de 11,3% y para su presencia del 14,9% y del 21,9% a los 5 y 10 años.

Para el antecedente de melanoma familiar (log rank, $p= 0,038$), la incidencia en pacientes que no lo tenían fue de 7,4% y de 13,4% y para pacientes que sí lo tenían del 2,5% y del 5,4%, para pacientes sin antecedente familiar de cáncer (log rank, $p= 0,022$) la incidencia fue de 5,2% y de 10,4% y para pacientes que sí la tenían del 8,3% y de 14,3%.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en las incidencias acumuladas según el hábito tabáquico y los años de exposición solar.

TABLA 2: ANÁLISIS UNIVARIADO DE SUPERVIVENCIA PARA LA INCIDENCIA ACUMULADA:

Variables	Incidencia acumulada a los 5 años	Incidencia acumulada a los 10 años	log Rank, p
Queratosis seborreicas:			
≥10	13,18%	23,7%	<0,001
<10	4,7%	8,9%	
Edad			
< 55 años	2,1%	4,7%	<0,001
≥ 55 años	12,2%	22,1%	
Sexo:			
Hombres	7,7%	15,6%	<0,001
Mujeres	6,1%	9,7%	
AP de CCNM			
Ausencia	5,9%	11,3%	<0,001
Presencia	14,9%	21,9%	
AF de melanoma:			
Ausencia	7,4%	13,4%	0,038
Presencia	2,5%	5,4%	
AF de cáncer:			
Ausencia	5,2%	5,4%	0,022
Presencia	8,3%	14,3%	

Tras el **estudio multivariado**, se asociaron significativamente con un aumento de la incidencia acumulada de un cáncer no cutáneo de estirpe epitelial, por orden de importancia, la edad igual o superior a 55 años (HR 3,8; IC 95% HR 2,7-5,5; $p < 0,001$), la presencia de al menos queratosis seborreicas (HR 1,6; IC 95% HR 1,2-2,1; $p < 0,001$) y el antecedente de cáncer cutáneo no melanoma (HR 1,6; IC 95% HR 1,1-2,3; $p = 0,011$). Dada la relación entre la edad y el número de queratosis seborreicas, se evaluó si existía una interacción entre ambas variables y no se encontró que existiera en relación con el desarrollo del evento estudiado (TABLA 3).

TABLA 3: ESTUDIO MULTIVARIADO DE INCIDENCIA ACUMULADA:

Variables	HR	IC 95% HR	P
Edad > 55 años	3,8	2,7-5,5	<0,001
AF de cáncer	1,3	1-1,8	0,059
Fumador	1,2	0,9-1,6	0,253
Años-sol	0,7	0,45-1	0,073
Sexo	0,8	0,6-1,1	0,162
Queratosis seborreicas	1,6	1,2-2,1	0,003
AP de CCNM	1,6	1,1-2,3	0,014
Melanoma familiar	0,8	0,5-1,3	0,292

7. DISCUSION:

En este trabajo, basado en una cohorte retrospectiva de 1713 pacientes, se ha constatado que la presencia de al menos 10 QS en el paciente, junto con una edad mayor de 55 años, el antecedente personal de haber padecido un cáncer cutáneo no melanoma y una historia de cáncer en familiares de primer grado, aumentan la probabilidad de padecer una segunda neoplasia de estirpe epitelial en pacientes diagnosticados de melanoma.

Los supervivientes de melanoma tienen un patrón de riesgo de cáncer posterior que se caracteriza por una mayor incidencia de tumores para los cuales la prevención primaria y/o secundaria puede ser posible en algunos casos (20).

Dado que la supervivencia del melanoma está aumentando y que se presenta a una edad relativamente temprana, los supervivientes de melanoma constituyen una población diana a la que ofrecer acciones dirigidas a la prevención del cáncer, con un asesoramiento específico de prevención primaria y secundaria, incluido el consejo para evitar las quemaduras solares y la exposición excesiva a los rayos UV.

Existe una estrecha asociación entre el antecedente de sufrir un melanoma y la aparición de una segunda neoplasia -como el cáncer de mama- debido a factores biológicos, epidemiológicos y genéticos (21), de los cuales destacan aquellos asociados a síndromes de carácter hereditario, como son las mutaciones patogénicas en el BRCA2 y el CDK2NA.

Un estudio sueco reveló también que pacientes con un primer diagnóstico de melanoma, tienen un riesgo potencial para adquirir una segunda lesión tumoral, especialmente aquellos que lo adquirieron a una edad temprana (22). Detectaron un mayor riesgo de tumores neuroectodérmicos en estos pacientes, lo que sugiere la presencia de una alteración genética subyacente para la proliferación de tumores de células originadas en la cresta neural.

Tanto la edad, como el antecedente personal de haber padecido un cáncer cutáneo no melanoma, así como la historia familiar de cáncer, son factores conocidos asociados a una mayor incidencia de cáncer no cutáneo.

El aumento de la incidencia de cáncer con la edad es un hecho bien establecido en la literatura. Así, por ejemplo, de acuerdo con los datos recogidos en GLOBOCAN, la incidencia de cáncer en España en 2010 aumentó de forma progresiva con la edad con incidencias que oscilaban entre los 9,9 casos/100.000 habitantes para hombres y los 13,8 para mujeres entre los 10 y los 14 años, y los 2528,7 para hombres y los 928,6 para mujeres entre los 70 y los 74 años (23).

El riesgo aumentado asociado a la presencia de familiares con cáncer también se ha demostrado en un gran número de estudios epidemiológicos basados en datos de varios registros de cáncer. La historia familiar de cáncer, de forma habitual, hace referencia a la presencia de familiares con un grado de parentesco de primer grado (padres, hermanos e hijos) y es un factor bien conocido que implica el aumento del riesgo para padecer muchos tipos de cáncer (24).

Este hecho se atribuye a que la carga familiar implica no solo la participación de genes de predisposición, en particular los implicados en síndromes de cáncer hereditario, sino también el hecho de compartir factores medioambientales que puedan estar implicados en la etiopatogenia de un determinado cáncer. Se han realizado varios estudios en los que se ha demostrado este efecto (25, 26, 27, 28, 29).

En el más reciente, realizado en Japón, se observó que tener un antecedente familiar de cáncer aumenta un 10% el riesgo de desarrollar un cáncer (30).

En el presente estudio, la HR ajustado en el estudio multivariado fue de 1,3 para el antecedente familiar de cáncer dato que, aunque no es comparable con los datos de

incidencia relativa sí que es coherente con la relación entre el antecedente familiar y el aumento del riesgo de una segunda neoplasia.

La relación entre el antecedente personal de haber padecido un cáncer cutáneo no melanoma y el aumento de incidencia de otras neoplasias ha sido en algún momento objeto de debate debido a los resultados contradictorios observados en algunos estudios (31). El motivo del debate es la posible relación entre el exceso de exposición solar asociado al desarrollo del cáncer cutáneo no melanoma, los niveles presumiblemente elevados de vitamina D asociados a la exposición solar y su posible papel anti-neoplásico.

Sin embargo, un metaanálisis realizado con la finalidad de resolver la controversia a partir de los datos extraídos de 12 estudios basados en registros de cáncer mostró que el antecedente de cáncer cutáneo no melanoma aumentaba un 12% el riesgo de desarrollar otra neoplasia no cutánea (31). En este mismo trabajo, el riesgo era incluso mayor en estudios de cohortes en los que había un ajuste para factores de confusión.

Por otra parte, este riesgo era similar tanto para los que habían padecido un carcinoma basocelular como un carcinoma epidermoide cutáneo. Estos datos fueron corroborados más recientemente por otro estudio basado en un registro del norte de Italia (31). Los motivos por los que puede justificarse esta asociación entre cáncer cutáneo no melanoma (CCNM) y el desarrollo de una segunda neoplasia no cutánea son factores comunes que se conoce que pueden favorecer a todos ellos, como son la inmunosupresión, la inflamación crónica o defectos en la reparación del ADN. El posible aumento del control médico asociado al diagnóstico del CCNM parece justificar una incidencia discretamente superior durante el primer mes tras el diagnóstico del CCNM pero no el observado hasta 10 años tras el mismo (31).

El hecho de que múltiples queratosis seborreicas sean un factor de riesgo de neoplasia no cutánea no está reflejado en la literatura, sin embargo, hay una estrecha relación entre la aparición de QS y el envejecimiento (3). Además, se ha visto que los

fototipos I-II podrían relacionarse con una menor producción de melanina y por tanto con una mayor sensibilidad a la radiación ultravioleta (32), lo cual podría contribuir al aumento de la susceptibilidad para presentar QS.

Se ha descrito que la aparición de estas lesiones eruptivas pueden ser una condición paraneoplásica conocida como signo de Leser-Trélat, que es la aparición repentina de múltiples QS a menudo con componente inflamatorio que puede ser un signo ominoso de malignidad interna como parte de un síndrome paraneoplásico (33).

En estudios previos se constató que las queratosis seborreicas albergaban múltiples alteraciones somáticas genéticamente estables, pero hasta ahora nada indicaba que estuvieran asociadas a alteraciones en genes de reparación del ADN (34). El polimorfismo rs25487, ubicado en el gen *XRCC1* del cromosoma 19, encargado de la reparación por escisión de bases, se ha encontrado asociado al incremento de la susceptibilidad para presentar QS (35).

Se han informado más de 300 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en el gen *XRCC1*, de ellos, los más comunes son los que conducen a la sustitución de aminoácidos en los codones 194 (rs1799782), 280 (rs25489) y 399 (rs25487). Estos cambios pueden alterar la función de *XRCC1* y aumentar las posibilidades de daño al ADN (36,37).

Numerosos estudios muestran que el polimorfismo rs25487 en el gen *XRCC1*, aumenta la vulnerabilidad para desarrollar diversos tipos de cáncer, entre ellos, se encuentran los siguientes: carcinoma colorrectal, cáncer gástrico, adenocarcinoma de pulmón, cáncer de esófago, cáncer de mama, adenocarcinoma de páncreas, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma hepatocelular, cáncer de próstata y cáncer de tiroides (38,39, 40).

En este estudio, realizado a partir del análisis de datos provenientes de 1713 pacientes, se ha podido constatar que la presencia de al menos 10 QS aumenta de

forma significativa el riesgo de desarrollar una neoplasia no cutánea en pacientes con melanoma. Además, se ha observado una edad superior a 55 años, el antecedente familiar de cáncer y el antecedente personal de cáncer también están relacionados con la aparición de una segunda neoplasia en pacientes con melanoma.

La relevancia de los hallazgos puede suponer un gran avance científico al permitir introducir nuevas variables que permitan una prevención más eficaz de la aparición de neoplasias no cutáneas en pacientes que han padecido un melanoma cutáneo. Serán necesarios más estudios, con poblaciones diferentes y metodología prospectiva, para corroborar los hallazgos de esta investigación.

A la hora de considerar nuestros resultados hay que tener en cuenta una serie de limitaciones; no hemos podido determinar los diferentes tipos de queratosis seborreicas por lo tanto no sabemos si las que son clonales aparecen más en el contexto de radiación solar y tampoco hemos especificado la distribución de estas. Además, los datos son inherentes a una única institución como es el IVO, por lo que no podemos afirmar que la población estudiada sea representativa de la población general.

Por otra parte, las fortalezas de este estudio son el tiempo de seguimiento prolongado, que la base de datos está recogida de manera prospectiva y las segundas neoplasias han sido confirmadas mediante la obtención de informes por parte del paciente y han sido diagnosticadas y tratadas en el propio centro.

8. CONCLUSIONES:

En este estudio realizado a partir del análisis de datos provenientes de 1713 pacientes, se ha podido constatar que:

1. La incidencia acumulada de segundas neoplasias no cutáneas en pacientes con melanoma a los 5 y 10 años fue, respectivamente, del 13,8% y del 23,7% para los pacientes con al menos 10 queratosis seborreicas y del 4,7% y del 8,9% para los que tenían menos de 10 queratosis seborreicas.
2. La edad superior a 55 años y el antecedente personal de cáncer cutáneo no melanoma están relacionados con la aparición de una segunda neoplasia en pacientes con melanoma.
3. La presencia de al menos 10 QS aumenta de forma significativa el riesgo de desarrollar una neoplasia no cutánea en pacientes con melanoma.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Greco MJ, Bhutta BS. Seborrheic Keratosis. StatPearls. Treasure Island (FL)2021.
2. Cheong KA, Lee AY. Guanine Deaminase Stimulates Ultraviolet-induced Keratinocyte Senescence in Seborrhoeic Keratosis via Guanine Metabolites. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(8): adv00109.
3. Wollina U. Recent advances in managing and understanding seborrheic keratosis. *F1000Res.* 2019;8.
4. Kyriakis KP, Alexoudi I, Askoxylaki K, Vrani F, Kosma E. Epidemiologic aspects of seborrheic keratoses. *Int J Dermatol.* 2012;51(2):233-4.
5. Roh NK, Hahn HJ, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Clinical and Histopathological Investigation of Seborrheic Keratosis. *Ann Dermatol.* 2016;28(2):152-8.
6. Hafner C, Hafner H, Groesser L. [Genetic basis of seborrheic keratosis and epidermal nevi]. *Pathologe.* 2014;35(5):413-23.
7. Jackson JM, Alexis A, Berman B, Berson DS, Taylor S, Weiss JS. Current Understanding of Seborrheic Keratosis: Prevalence, Etiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. *J Drugs Dermatol.* 2015;14(10):1119-25.
8. Laimer M, Kraus L, Zelger B. Verrucous seborrheic keratosis with keratoacanthoma-like features, a pitfall in differential diagnosis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13(9):911-3.
9. Heidenreich B, Denisova E, Rachakonda S, Sanmartin O, Dereani T, Hosen I, et al. Genetic alterations in seborrheic keratoses. *Oncotarget.* 2017;8(22):36639-49.
10. Georgieva IA, Mauerer A, Groesser L, Herschberger E, Aslanidis C, Dietmaier W, et al. Low incidence of oncogenic EGFR, HRAS, and KRAS mutations in seborrheic keratosis. *Am J Dermatopathol.* 2014;36(8):635-42.
11. Woodman SE, Mills GB. Are oncogenes sufficient to cause human cancer? *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(48):20599-600.
12. Hafner C, Hartmann A, van Oers JM, Stoehr R, Zwarthoff EC, Hofstaedter F, et al. FGFR3 mutations in seborrheic keratoses are already present in flat lesions and associated with age and localization. *Mod Pathol.* 2007;20(8):895-903.

13. Hafner C, Toll A, Fernandez-Casado A, Earl J, Marques M, Acquadro F, et al. Multiple oncogenic mutations and clonal relationship in spatially distinct benign human epidermal tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(48):20780-5.
14. Hida Y, Kubo Y, Arase S. Activation of fibroblast growth factor receptor 3 and oncogene-induced senescence in skin tumours. *Br J Dermatol*. 2009;160(6):1258-63.
15. Li Y, Wang Y, Zhang W, Jiang L, Zhou W, Liu Z, et al. Overexpression of Amyloid Precursor Protein Promotes the Onset of Seborrhoeic Keratosis and is Related to Skin Ageing. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(6):594-600.
16. Kwittken J. Malignant changes in seborrheic keratoses. *Mt Sinai J Med*. 1974;41(6):792-801.
17. E.Nagore. Las queratosis seborreicas como factor de riesgo para desarrollar un carcinoma cutáneo no melanoma en pacientes con melanoma. Estudio retrospectivo de 1041 pacientes. *Anales Real Academia de Medicina de la Comunitat Valenciana*. ISSN-e 2172-8925 N° 19, 2018.
18. Chakradeo K, Narsinghpura K, Ekladius A. Sign of Leser-Trélat. *BMJ Case Rep*. 2016 Apr 08;2016.
19. Sardon C, Dempsey T. The Leser-Trélat sign. *Cleve Clin J Med*. 2017 Dec;84(12):918.
20. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2012 Jun 14;62(4):220–41.
21. Jeyakumar A, Chua TC, Lam AK-Y, Gopalan V. The Melanoma and Breast Cancer Association: An Overview of their “Second Primary Cancers” and the Epidemiological, Genetic and Biological correlations. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2020 Aug;152:102989.
22. Wassberg C, Thörn M, Yuen J, Ringborg U, Hakulinen T. Second primary cancers in patients with cutaneous malignant melanoma: a population-based study in Sweden. *British Journal of Cancer*. 1996 Jan;73(2):255–9
23. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 2014 Oct 9;136(5):E359–86.

24. Murff HJ, Spigel DR, Syngal S. Does This Patient Have a Family History of Cancer? *JAMA*. 2004 Sep 22;292(12):1480.
25. Teerlink CC, Albright FS, Lins L, et al. A comprehensive survey of cancer risks in extended families. *Genet Med* 2012; 14:107–14.
26. Hemminki K, Sundquist J, Brandt A. Do discordant cancers share familial susceptibility? *Eur J Cancer* 2012; 48:1200–7.
27. Amundadottir LT, Thorvaldsson S, Gudbjartsson DF, et al. Cancer as a complex phenotype: pattern of cancer distribution within and beyond the nuclear family. *PLoS Med* 2004; 1:e65.
28. Turati F, Edefonti V, Bosetti C, et al. Family history of cancer and the risk of cancer: a network of case-control studies. *Ann Oncol* 2013; 24:2651–6.
29. Poole CA, Byers T, Calle EE, et al. Influence of a family history of cancer within and across multiple sites on patterns of cancer mortality risk for women. *Am J Epidemiol* 1999; 149:454–62.
30. Hidaka A, Sawada N, Svensson T, Goto A, Yamaji T, Shimazu T, et al. Family history of cancer and subsequent risk of cancer: A large-scale population-based prospective study in Japan. *International Journal of Cancer*. 2019 Nov 23;
31. Borghi A, Corazza M, Chiaranda G, Michiara M, Mangone L, Caruso B, et al. Second primary malignancies in patients with non-melanoma skin cancer: Results from a cancer registry-based study in Emilia Romagna, north-east Italy. *Cancer Epidemiology*. 2019 Aug; 61:176–84.
32. Solano F. Photoprotection and Skin Pigmentation: Melanin-Related Molecules and Some Other New Agents Obtained from Natural Sources. *Molecules*. 2020;25(7).
33. Nagata M, Otani S, Kanai Y, Yamamoto S, Tsubochi H, Endo S. Laser-Trélat sign improved after the resection of a tiny ground-grass nodule: a case report. *Journal of Surgical Case Reports*. 2021 Jun 1;2021(6).
34. Nakamura H, Hirota S, Adachi S, Ozaki K, Asada H, Kitamura Y. Clonal nature of seborrheic keratosis demonstrated by using the polymorphism of the human androgen receptor locus as a marker. *J Invest Dermatol*. 2001;116(4):506-10.
35. García-Valdecasas LM (alumna), Nagore E (director). Polimorfismos en genes de reparación del ADN como factor genético asociado a la presencia de queratosis

seborreicas en pacientes con melanoma. Trabajo de Fin de Grado en Medicina. Universidad católica de Valencia, mayo 2021.

36. Abdel-Rahman SZ, Soliman AS, Bondy ML, Omar S, El-Badawy SA, Khaled HM, et al. Inheritance of the 194Trp and the 399Gln variant alleles of the DNA repair gene XRCC1 are associated with increased risk of early-onset colorectal carcinoma in Egypt. *Cancer Lett.* 2000;159(1):79-86.

37. Nissar B, Kadla SA, Khan NS, Shah IA, Majid M, Afshan FU, et al. DNA Repair Gene XRCC1 and XPD Polymorphisms and Gastric Cancer Risk: A Case-Control Study Outcome from Kashmir, India. *Anal Cell Pathol (Amst).* 2018; 2018:3806514.

38. Duell EJ, Millikan RC, Pittman GS, Winkel S, Lunn RM, Tse CK, et al. Polymorphisms in the DNA repair gene XRCC1 and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10(3):217-22.

39. Shen MR, Jones IM, Mohrenweiser H. Nonconservative amino acid substitution variants exist at polymorphic frequency in DNA repair genes in healthy humans. *Cancer Res.* 1998;58(4):604-8.

40. Divine KK, Gilliland FD, Crowell RE, Stidley CA, Bocklage TJ, Cook DL, et al. The XRCC1 399 glutamine allele is a risk factor for adenocarcinoma of the lung. *Mutat Res.* 2001;461(4):273-8.

10. ANEXOS

10.1. AUTORIZACIÓN PARA ACCESO A LA BASE DE DATOS DEL IVO



Servicio de Dermatología
c/ Profesor Beltrán Bágüena, 8
46009 València

Valencia, 1 de marzo de 2022

A quien corresponda:

Por la presente, como responsable de la Base de Datos de Melanoma de carácter asistencial del Instituto Valenciano de Oncología, informo que se aportarán los datos necesarios para llevar a cabo el trabajo de fin de grado titulado: **“Cáncer no cutáneo en pacientes con melanoma: presencia de múltiples queratosis seborreicas como factor de riesgo”** mediante un fichero Excel anonimizado que se entregará a la alumna Leyre Saralegui Gabilondo, para la explotación estadística necesaria para el proyecto y, por lo tanto, la investigadora no tendrá acceso en ningún momento a las historias clínicas de los pacientes.

Atentamente,



Fdo.: Eduardo Nagore Enguñdanos

Jefe Clínico

Servicio de dermatología

10.2. INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN



ivo
FUNDACIÓN
INSTITUTO VALENCIANO DE ONCOLOGÍA

Comité Ético de Investigación de la Fundación
Instituto Valenciano de Oncología (CEI-FIVO)

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACION DE LA FUNDACIÓN INSTITUTO VALENCIANO DE ONCOLOGÍA

D. Carlos J. Andrés Blasco, Secretario del Comité Ético de Investigación de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología (CEI-FIVO),

CERTIFICA

Ha tenido entrada en la reunión del **Comité Ético de Investigación de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología (CEI-FIVO)**, de fecha 23 de febrero de 2022, las 2ª respuestas a las aclaraciones del Proyecto de Investigación relacionado a continuación:

- Título: **“Presencia de múltiples queratosis seborreicas como factor de riesgo de cáncer no cutáneo en pacientes con melanoma”**.
- Nº Expediente CEIm: **2021-20**
- Código: **UCV/2021-2022/056**
- Promotor: **Dr. Eduardo Nagore Enguidanos (Tutor FIVO)**.
- Investigador Principal: **Leyre Saralegui Gabilondo**
- Investigadores Colaboradores FIVO: **No participan colaboradores.**
- Centros participantes incluidos en la solicitud: **Fundación Instituto Valenciano de Oncología (FIVO)**.

Tras ser valorada y examinada la documentación, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables, y en particular la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica y Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.
- Los principios éticos de la Declaración de Helsinki (octubre 2013 Fortaleza, Brasil)
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.

DICTAMEN PROYECTO DE INVESTIGACION, Página 1

CONSIDERA QUE

El Comité Ético de Investigación de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología (CEI-FIVO), en su reunión del **23/02/2022 (acta nº 02/2022)** decide emitir un **DICTAMEN FAVORABLE** con relación:

- Promotor: **Dr. Eduardo Nagore Enguidanos (Tutor FIVO).**
- Investigador Principal: **Leyre Saralegui Gabilondo**
- Investigadores Colaboradores FIVO: **No participan colaboradores.**
- Centros participantes incluidos en la solicitud: **Fundación Instituto Valenciano de Oncología (FIVO).**

DOCUMENTO	VERSIÓN	FECHA (DD/MM/AAAA)
PROTOCOLO	2.0	17/02/2022
CRD	2.0	17/02/2022
HIP/CI	ACEPTADO SOLICITUD DE EXENCIÓN DEL CI	

El proyecto de investigación no podrá iniciarse en el centro hasta que no se obtenga la correspondiente conformidad de gerencia (el promotor es personal de FIVO) o firmarse el correspondiente contrato (el promotor es externo al centro). Para ello será condición mínima necesaria aportar justificación de haber recibido las autorizaciones de la financiación solicitada. Tanto la conformidad de dirección como el contrato debe solicitarse en la siguiente cuenta de correo electrónico: contratosestudios@fivo.org

Y HACE CONSTAR QUE:

- El CEI FIVO cumple los requisitos legales vigentes (Ley 14/2007 de Investigación Biomédica).
- El CEI FIVO tanto en su composición como en sus Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNTs), cumple las Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95).
- Durante la evaluación de este estudio, existe el quórum suficiente para tomar decisiones de acuerdo a nuestros Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNTs).
- A la fecha de aprobación del estudio, la composición del CEI FIVO es la que consta en el Anexo I

Lo que firmo en Valencia, a 23 de febrero de 2022.



Fdo. Carlos J. Andrés Blasco
SECRETARIO CEIm FIVO

10.3. HOJA DE DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Datos Demográficos y Epidemiológicos:

- Sexo del encuestado:
 - Hombre
 - Mujer

- Edad al Diagnóstico de melanoma: _____
- Edad al diagnóstico de cáncer no cutáneo: _____

- Antecedentes familiares de melanoma:
 - Presente
 - Ausente

- Antecedentes familiares de cáncer no melanoma:
 - Presente
 - Ausente

- Antecedentes Personales de quemadura solar
 severa: Presente
 Ausente

- Exposición solar
 crónica:
 Presente
 Ausente

- Tabaquismo (años-paquete):
 - No
 - <10 años
 - ≥10 años.

Datos histológicos y características del melanoma:

- Localización primaria del melanoma: _____

- Tipo histológico:
 - Lentiginoso acral

- No acral

- Estadio:
 - I-II
 - III
 - IV

Datos recogidos durante la exploración física

- Número de nevus melanocíticos comunes (contabilizar sólo los que sean > 5mm de diámetro):

<input type="checkbox"/>	<20
<input type="checkbox"/>	20-50
<input type="checkbox"/>	51-100
<input type="checkbox"/>	>100

Firma del IP:

Fecha

10.4. CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO:

TÍTULO DEL ESTUDIO:	Presencia de múltiples queratosis seborreicas como factor de riesgo de cáncer no cutáneo en pacientes con melanoma.
CÓDIGO DEL ESTUDIO:	UCV/2021-2022/056
PROMOTOR:	Dr. Eduardo Nagore Enguïdanos
INVESTIGADOR/A PRINCIPAL	Leyre Saralegui Gabilondo
CENTRO:	Instituto Valenciano de Oncología

Yo,

(Nombre y apellidos de puño y letra por el paciente)

- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento (Hoja de información al paciente) (por favor, guárdese una copia)
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio. He hablado con el profesional sanitario informador (nombre del investigador):

He hablado con

(Nombre del investigador de puño y letra por el paciente)

- Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio.
- Comprendo que puedo desistirme de mi consentimiento y retirarme del estudio:
 - en cualquier momento
 - sin dar explicaciones
 - sin afectar a su futura atención médica
- Consiento al uso y tratamiento de mis datos personales para esta investigación en las condiciones explicadas en esta hoja de información.
- Recibiré una copia firmada y fechada de este documento.
- Así pues, presto libremente mi conformidad para participar en este estudio.

Firma del participante

Firma del investigador

Fecha: ____/____/____

Fecha: ____/____/____

(Firma y fecha de puño y letra por el paciente)

CONSENTIMIENTO INFORMADO REPRESENTANTE LEGAL

TÍTULO DEL ESTUDIO:	Presencia de múltiples queratosis seborreicas como factor de riesgo de cáncer no cutáneo en pacientes con melanoma.
CÓDIGO DEL ESTUDIO:	UCV/2021-2022/056
PROMOTOR:	Eduardo Nagore Enguádanos
INVESTIGADOR/A PRINCIPAL	Leyre Saralegui Gabilondo
CENTRO:	Instituto Valenciano de Oncología

Yo,

_____ (Nombre y apellidos del representante, de su puño y letra)

en _____ calidad _____ de _____ de

(Indicar parentesco)

_____,

(Nombre y apellidos del participante, de puño y letra del representante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He _____ hablado _____ con

(Nombre del investigador, de puño y letra del representante)

- Comprendo que su participación es voluntaria.
- Comprendo que puede retirarse del estudio:
 - Cuando quiera.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Consiento al uso y tratamiento de sus datos personales para esta investigación en las condiciones explicadas en esta hoja de información.
- Recibiré una copia firmada y fechada de este documento.
- Así pues, presto libremente mi conformidad para que participe en este estudio.

Firma del representante legal, familiar o
persona vinculada de hecho

Firma del investigador

Fecha: ____/____/____

Fecha: ____/____/____

(Firma y fecha de puño y letra por el
representante)

CONSENTIMIENTO INFORMADO ANTE TESTIGOS

TÍTULO DEL ESTUDIO:	Presencia de múltiples queratosis seborreicas como factor de riesgo de cáncer no cutáneo en pacientes con melanoma.
CÓDIGO DEL ESTUDIO:	UCV/2021-2022/056
PROMOTOR:	Eduardo Nagore Enguïdanos
INVESTIGADOR/A PRINCIPAL	Leyre Saralegui Gabilondo
CENTRO:	Instituto Valenciano de Oncología

Yo, _____, como testigo, afirmo que en mi presencia se

(Nombre y apellidos del testigo de su puño y letra)

ha informado a D/D^a

_____ (Nombre y apellidos del participante de puño y letra por el testigo)

y se ha leído la hoja de información que se le ha entregado sobre el estudio, de modo que:

Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.

Ha recibido suficiente información sobre el estudio.

Ha hablado con

_____ (Nombre del investigador, de puño y letra del testigo)

- Comprendo que su participación es voluntaria.
- Comprendo que puede retirarse del estudio:
 - Cuando quiera.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Consiento al uso y tratamiento de sus datos personales para esta investigación en las condiciones explicadas en esta hoja de información.
- Recibiré una copia firmada y fechada de este documento.
- Así pues, presto libremente mi conformidad para que participe en este estudio.

Firma del testigo	Firma del investigador
Fecha: ____/____/____	Fecha: ____/____/____

(Firma y fecha de puño y letra por el testigo)

10.5. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO:	Presencia de múltiples queratosis seborreicas como factor de riesgo de cáncer no cutáneo en pacientes con melanoma.
CÓDIGO DEL ESTUDIO:	UCV/2021-2022/056
PROMOTOR:	Dr. Eduardo Nagore Enguídanos.
INVESTIGADOR/A COORDINADOR:	No aplicable.
INVESTIGADOR/A PRINCIPAL	Leyre Saralegui Gabilondo
CENTRO:	Instituto Valenciano de Oncología (IVO)
SERVICIO:	Dermatología
TELÉFONO DE CONTACTO:	607189729

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de su centro, de acuerdo a la legislación vigente, Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si acepta o no participar en este estudio. Lea esta hoja de información con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

Así mismo, podrá solicitar cualquier explicación que desee sobre cualquier aspecto del estudio y sus implicaciones a lo largo del mismo contactando con el investigador principal del proyecto en su centro.

1. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Le invitamos a participar en el estudio porque ha sido diagnosticado de melanoma y cáncer no cutáneo (epidermoide o adenocarcinoma) en contexto de la presencia de múltiples queratosis seborreicas.

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir NO participar. Si decide participar, puede cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su atención sanitaria.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO DEL ESTUDIO

El estudio pretende valorar si la presencia de múltiples queratosis seborreicas se asocia con mayor probabilidad de desarrollo de cáncer no cutáneo en pacientes con melanoma.

3. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

- El estudio está dirigido a pacientes con múltiples queratosis seborreicas con diagnóstico de melanoma y posterior cáncer no cutáneo, ya sea epidermoide o adenocarcinoma.
- Número total de sujetos que se prevé incluir: 1713.
- El estudio consiste en valorar si las queratosis seborreicas son un factor de riesgo para cáncer no cutáneo en pacientes con melanoma.

4. ACTIVIDADES DEL ESTUDIO

- La duración del estudio es de 3 meses.
- La participación en el presente estudio tiene carácter voluntario y no supone ninguna alteración del tratamiento médico ni seguimiento que esté llevando en el

hospital. Su participación en el estudio permitirá obtener los datos necesarios para conseguir el objetivo del estudio.

- Se le solicita permiso para poder acceder a sus datos clínicos y a utilizarlos con la finalidad investigadora que así se le propone. En caso de acceder a su historia clínica, se consultarán en ella los datos relativos y las características clínicas de sus queratosis seborreicas, melanoma y cáncer no cutáneo.
- No son necesarias más analíticas ni pruebas diagnósticas, tan solo el análisis de los datos recogidos previamente.

5. RIESGOS Y MOLESTIAS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

No se prevé ningún riesgo adicional dado que no se le va a realizar ningún procedimiento fuera de la práctica clínica habitual.

6. POSIBLES BENEFICIOS

Usted no se beneficiará directamente de este estudio, pero su participación es muy importante ya que contribuirá a aumentar el conocimiento las queratosis seborreicas como factor de riesgo de neoplasia no cutánea en pacientes con melanoma.

Es muy posible que usted no obtenga ningún beneficio para su salud por participar en este estudio, pero podrá ayudar a conocer mejor su enfermedad y mejorar el pronóstico y el tratamiento de futuros pacientes.

7. PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES

El investigador/promotor y el centro son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor, la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

El acceso a su información personal identificada quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades competentes, al Comité de Ética de la Investigación y personal autorizado por el promotor (monitores del estudio, auditores), cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

De acuerdo a lo que establece la legislación de protección de datos, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos, pero sí se utilizarán los que ya se hayan recogido.

Además, puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio o al Delegado/a de Protección de Datos del centro/institución en dpo@fivo.org Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.

Los datos codificados pueden ser transmitidos a terceros y a otros países, pero en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito o para su uso en publicaciones científicas, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

El promotor/investigador adoptará las medidas pertinentes para garantizar la protección de su privacidad y no permitirá que sus datos se crucen con otras bases de datos que pudieran permitir su identificación.

Si el promotor/investigador no puede confirmar esta demanda, el paciente deberá ser informado del riesgo de re-identificación derivado de la reutilización de sus datos en futuros estudios no definidos en este momento.

8. INFORMACION RELATIVA A MUESTRAS BIOLÓGICAS

No aplicable.

8.1 PROCEDIMIENTOS DE OBTENCIÓN DE MUESTRAS, MOLESTIAS Y POSIBLES RIESGOS

No aplicable.

8.2 BENEFICIOS ESPERADOS

No se espera un beneficio directo por su participación en el estudio. No obstante, los conocimientos obtenidos gracias a los estudios llevados a cabo a partir de sus muestras y de muchas otras pueden ayudar al avance científico.

No percibirá ningún beneficio económico por la donación de las muestras y la cesión de los datos proporcionados, ni tendrá derechos sobre posibles beneficios comerciales de los descubrimientos que puedan conseguirse como resultado de la investigación efectuada.

8.3. LUGAR DE ANÁLISIS Y ALMACENAMIENTO DE MUESTRAS

No aplica.

8.4. IMPLICACIONES DE LA INFORMACIÓN OBTENIDA AL ANALIZAR LAS MUESTRAS

En el caso de que usted lo solicite, se le podrá facilitar información acerca de los estudios generales del presente estudio.

En el caso de que en este estudio se obtengan datos que pudieran ser clínica o genéticamente relevantes para usted, e interesar a su salud o a la de su familia, podrá solicitar que le sean comunicados por los promotores del estudio.

No obstante, si usted manifiesta su negativa ser informado, pero según criterio del médico responsable, la información obtenida sea necesaria para evitar un grave perjuicio para su salud o la de sus familiares biológicos, se informará a un familiar próximo o a un representante, previa consulta al Comité de Ética Asistencial del centro. La comunicación de esta información se llevará a cabo por profesionales que le podrán explicar adecuadamente su relevancia y las opciones que se pudieran plantear. En caso de información genética clínicamente relevante podrá recibir el preceptivo consejo genético.

8.5. USO FUTURO DE LAS MUESTRAS

No aplica.

10.6. PÓSTER

Cáncer no cutáneo en pacientes con melanoma: múltiples queratosis seborreicas como factor de riesgo.

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

Autor: Leyre Saralegui Gabilondo
Director: Dr. Eduardo Nagore Enguñanos

Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir, Valencia
Instituto Valenciano de Oncología, Valencia

INTRODUCCIÓN

Las queratosis seborreicas son un tipo común de tumor de estirpe epitelial benigno causado por la expansión clonal de los queratinocitos epidérmicos, cuya aparición es más frecuente en personas de edad avanzada y de piel clara. Se ha indicado que la aparición brusca de múltiples queratosis seborreicas puede ser un fenómeno paraneoplásico (signo de Leser-Trélat), relacionado sobre todo con tumores gastrointestinales.

HIPÓTESIS

Dado que la presencia de múltiples QS -como proliferación clonal que aparece en un contexto familiar en relación con la edad y la exposición solar- podría ser una expresión clínica de una predisposición genética hacia la proliferación epitelial, se relaciona con una mayor predisposición al desarrollo de neoplasias.

OBJETIVOS

Evaluar si la presencia de múltiples queratosis seborreicas se asocia con el desarrollo de cáncer no cutáneo en una cohorte de pacientes con melanoma tratado en el Instituto Valenciano de Oncología (IVO).



MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio observacional, retrospectivo y longitudinal basado en la información recogida en la base de datos de melanoma del Instituto Valenciano de Oncología (IVO); base de datos que recoge de forma prospectiva información clínica de todos los pacientes diagnosticados de melanoma y tratados en la institución desde el 1 de enero del año 2000.

BIBLIOGRAFÍA

1. Greco MJ, Bhutta BS. Seborrheic Keratosis. StatPearls. Treasure Island (FL)2021.
2. Cheong KA, Lee AY. Guanine Deaminase Stimulates Ultraviolet-induced Keratinocyte Senescence in Seborrheic Keratosis via Guanine Metabolites. Acta Derm Venereol. 2020;100(8): adv00109.
3. Wollina U. Recent advances in managing and understanding seborrheic keratosis. F1000Res. 2019;8.

RESULTADOS

La población de estudio quedó constituida por 1713 pacientes, 203 de los cuales habían desarrollado una neoplasia no cutánea de estirpe epitelial (NNCEE) tras el diagnóstico de su melanoma. Tras una mediana de 103,7 meses de seguimiento, 203 (11,9%) pacientes desarrollaron una segunda neoplasia no cutánea de estirpe epitelial.

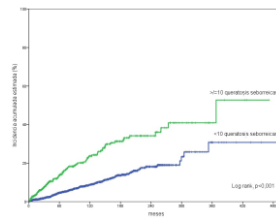


FIGURA 2: Incidencia acumulada de NNCEE para queratosis seborreicas.

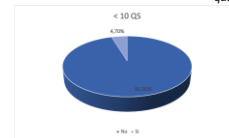


FIGURA 3: Incidencia estimada a 5 años para <math>< 10</math> QS.

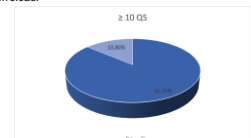


FIGURA 4: Incidencia estimada a 10 años para ≥ 10 QS.

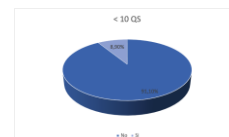


FIGURA 5: Incidencia estimada a 10 años para <math>< 10</math> QS.

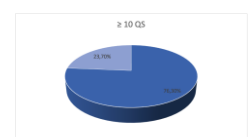


FIGURA 6: Incidencia estimada a 10 años para ≥ 10 QS.

CONCLUSIÓN

La presencia de al menos 10 queratosis seborreicas aumenta de forma significativa el riesgo de desarrollar una neoplasia no cutánea en pacientes con melanoma.